

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR



TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

TÍTULO

**“COINFECCIÓN PULMONAR DE PATÓGENOS TRASCENDENTES COMO
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, *ASPERGILLUS SP.*, Y OTROS: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE CASOS CLÍNICOS”.**

MARIA ISABEL VEGA YÁNEZ

ARIADNA DÁVILA OLMEDO

DIRECTOR DE TESIS DRA. ANA MARÍA GÓMEZ JARAMILLO

QUITO – ECUADOR

2026

DEDICATORIA

A Dios, mi buen Jesús, porque todo lo que soy y todo lo que tengo proviene de Ti; por enseñarme, sostenerme y llevarme en alas de águila a lo largo de este camino, guiándome con amor hasta alcanzar esta meta.

A mis padres, Pablo y Viviana, por su amor incondicional, su sacrificio y su fe en mí. Gracias por ser mi refugio, mi ejemplo y la razón por la que hoy puedo cumplir este sueño y puedo culminar esta meta. Este logro es tan suyo como mío.

A Pablo, Samuel y Clara por caminar a mi lado en este proceso, por acompañarme todo este camino compartiendo mis alegrías, tristezas y haciéndolas más llevaderas.

A Rebeca, Hugo y Martha, por su cariño sincero y estar listos para brindarme su apoyo incondicional en cualquier momento.

A Ducke mi fiel compañero, por su compañía silenciosa y su lealtad incondicional.

A todos mis familiares, hermanos de comunidad y amigos, por acompañarme en este camino, por su cariño, sus palabras de aliento y por sostenerme en los momentos más desafiantes.

A mi tutora de tesis, por su orientación, dedicación y valiosos aportes, que fueron esenciales para el desarrollo de este trabajo.

Gracias por su apoyo, su amor y su confianza incondicional. Este logro es nuestro, porque juntos hicimos posible que hoy llegue hasta aquí. **¡lo logramos!**

Isabel Vega

A mi mami, papi, ñaños y abuelitas que me ha acompañado en esta montaña rusa que se llama medicina. Siempre me han apoyado, animado y creído en mí en cada momento. Me han cuidado para que yo pueda cuidar a otros; nunca faltaron los mensajes de ánimo, las llamadas llenas de amor, el cariño después de cada turno, la comprensión del sacrificio que ha significado perseguir mis sueños y sobre todo las oraciones, encomendando mi camino a Dios, enviándome sus bendiciones a diario. Porque me dieron alas para volar y raíces para recordar siempre de dónde vengo.

A mis abuelitos en el cielo:

Lalo, nos faltó tiempo para que fueras mi profesor, pero durante toda la carrera tu presencia me ha bendecido. Tu amor por esta profesión me ha inspirado a dar siempre lo mejor de mí, a cuidar a cada paciente como si fuera mi familia y a tratarlos con la empatía y el amor que merecen. Aspiro a ser como tú.

Tito, este no es solo mi sueño, es también el tuyo, que no se cumplió porque Diosito tuvo otros planes. Hoy lo logro por los dos, honrando tu sacrificio por darnos una mejor vida. Gracias a tus enseñanzas y al amor con el que ayudaste a criarme, he llegado hasta aquí. Este título nos pertenece a los dos, y prometo seguir aprendiendo cada día, porque sé que siempre cuento contigo.

A mi novio, a quien conocí gracias a esta carrera, quien me ha sostenido en los días difíciles, acompañado en madrugadas y celebrado cada uno de mis logros con un amor inigualable. Es paz en medio de la tormenta y luz en la oscuridad. Estudiar y aprender juntos ha sido una de las experiencias más hermosas que me ha dado este camino. Tener en una sola persona a mi mejor amigo, compañero de estudios, de aventuras, ahora colega y al amor de mi vida es una bendición. Ahora vamos por más sueños y metas juntos, porque no hay nada que no podamos lograr si estamos unidos.

A mi tutora de tesis, quien me vio crecer en la carrera y motivó a siempre dar lo mejor de mí y utilizar la investigación y la evidencia como la mejor herramienta para ejercer medicina.

Este trabajo es para ustedes. Gracias por ser mis pilares y mi motivación diaria.

Ariadna Dávila

“Dónde hay amor por la medicina, hay amor por la humanidad”

Hipócrates

DECLARACIÓN DE AUTORIA

Los criterios, análisis e interpretaciones expuestos en el presente trabajo de titulación titulado “Coinfección pulmonar de patógenos trascendentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus* spp. y otros: una revisión sistemática de casos clínicos”, así como las conclusiones y recomendaciones derivadas del mismo, son de responsabilidad exclusiva de los autores del presente documento.



María Isabel Vega Yáñez

C.I. 1750414334



Ariadna Dávila Olmedo

C.I. 1720874179

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE GRÁFICOS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
RESUMEN	14
ABSTRACT	16
CAPITULO 1 - INTRODUCCIÓN	18
CAPITULO 2 – JUSTIFICACIÓN	20
CAPITULO 3 - MARCO TEÓRICO	22
1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.....	22
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	22
b. REGIONAL	23
c. LOCAL	24
3. FACTORES DE RIESGO Y HUESPED	24
4. VÍAS DE TRANSMISIÓN	25
5. FACTORES AMBIENTALES.....	26
6. ETIOLOGIA Y PATOGÉNESIS.....	27
a. AGENTE PATOLÓGICO	27
b. PATOGÉNESIS EN LA TB	28
c. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE TB PULMONAR	31
7. DIAGNÓSTICO	33
a. TINCIONES Y CULTIVO.....	34
b. PRUEBAS INMUNOLÓGICAS	35
c. PRUEBAS MOLECULARES	36
8. TRATAMIENTO.....	39
9. COINFECCIONES DE LAS TUBERCULOSIS.....	41
a. DEFINICIÓN	41
b. AGENTES TRASENDENTES.....	42
CAPITULO 4: METODOLOGÍA.....	44

DISEÑO DEL ESTUDIO	44
FUENTES DE INFORMACIÓN Y BASES DE DATOS.....	44
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	45
PREGUNTA PICO	45
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	46
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	46
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
SCREENING Y DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA.....	46
PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS PARA EL ANÁLISIS DE DATOS.....	47
TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	48
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	48
CAPITULO 5: CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE GÉNERO	50
CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD	50
APROBACIÓN ÉTICA.....	50
SESGOS Y CONFLICTOS DE INTERES	50
TRANSPARENCIA Y REPRODUCIBILIDAD.....	50
INTEGRIDAD CIENTÍFICA Y HONESTIDAD	51
RESPONSABILIDAD DE LA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS	51
RESPECTO A LAS POBLACIONES ESTUDIADAS	51
CAPITULO 6: LIMITACIONES DEL ESTUDIO	52
CAPITULO 7: RESULTADOS	53
DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	53
DEMOGRAFÍA.....	53
FACTORES DE RIESGO.....	54
COMORBILIDADES	56
SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS.....	57
PATÓGENOS	58
DIAGNÓSTICO.....	59
TRATAMIENTO	61
COMPLICACIONES.....	62
PRONÓSTICO Y DESENLACE	63
CAPITULO 8: DISCUSIÓN	64

FACTOR TB PREVIA	64
ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR VS CONVENCIONAL	65
LA BRECHA DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO	67
IMPLICACIONES DEL RIESGO LABORAL	68
CAPITULO 9: CONCLUSIONES	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
ANEXOS.....	78

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Métodos de diagnóstico de infección por Mycobacterium tuberculosis	37
Tabla 2: Fuentes de información.....	44
Tabla 3: Diccionario de términos de búsqueda (Estrategia MeSH)	45
Tabla 4: Comorbilidades.....	57
Tabla 5: Extracción de datos de artículos estudiados	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fisiopatología de Mycobacterium Tuberculosis pulmonar.	32
Figura 2 Diagrama de flujo PRISMA	47
Figura 3: Fisiopatología tuberculosis.	78
Figura 4: Fisiopatogenia tuberculosis y Aspergilosis	78

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución geográfica	53
Gráfico 2: Demografía – Género.....	54
Gráfico 3: Demografía – Edad.....	54
Gráfico 4: Factores de Riesgo.....	55
Gráfico 5: Riesgo laboral	55
Gráfico 6: Tuberculosis Previa	56
Gráfico 7: Clínica	57
Gráfico 8: Patógenos de coinfección	58
Gráfico 9: Exámenes diagnósticos.....	59
Gráfico 10: Exámenes Diagnósticos Confirmatorios	60
Gráfico 11: Exámenes de Imagen.....	61
Gráfico 12: Tratamiento.....	62
Gráfico 13: Complicaciones	63
Gráfico 14: Mortalidad	63

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BAAR: Bacilos Ácido-Alcohol Resistentes

°C: Grados centígrados

dL: Decilitro

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

E: Etambutol

H: Isoniazida

HRZE: Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol

HTA: Hipertensión arterial

IFN- γ : Interferón gamma

IGRA: Interferón – Gamma Release Assays

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-12: Interleucina 12

LAM: lipoarabinomanano

mL: Mililitro

MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube

MeSH: Medical Subject Headings

mm: Milímetro

MTB: Mycobacterium tuberculosis

NK: Natural killer

OMS: Organización mundial de la salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PGE2: Prostaglandina E2

PH: Potencial de hidrógeno

PPD: Derivado proteico purificado

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

R: Rifampicina

RIF: Rifampicina

Rx: Radiografía

TAC: Tomografía axial computarizada

TARV: Terapia antirretroviral

Tb: Tuberculosis

TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética

TGP: Transaminasa Glutámico-Pirúvica

TLR: Receptores tipo Toll

TNF- α : Factor de necrosis tumoral

UFC: Unidades formadoras de colonias

VIH: Virus de inmunodeficiencia humano

Z: Pirazinamida

2HRZ/4HR: Tratamiento de 6 meses para la tuberculosis sensible a rifampicina; consistente en una fase de 2 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, seguida de 4 meses con isoniazida y rifampicina

2HRZE/4HR: Tratamiento de 6 meses para la tuberculosis sensible a rifampicina; consistente en una fase de 2 meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de 4 meses con isoniazida y rifampicina

RESUMEN

Contexto: En América Latina se ha mantenido a lo largo de los años una situación de alarma debido al aumento de mortalidad por tuberculosis especialmente pulmonar, además de la importancia de otros factores que influyen en el proceso de radicación de esta enfermedad junto a las comorbilidades y coinfecciones pulmonares que se presentan en los pacientes e influyen tanto en el diagnóstico como en su tratamiento.

Objetivo: Analizar los casos clínicos de los pacientes con coinfección de tuberculosis, aspergilosis y otros patógenos pulmonares que se presentan en la literatura científica.

Materiales y métodos: Este estudio basará su análisis en casos clínicos que se encuentran en 3 distintos buscadores, los cuales junto con términos MESH permitirá una búsqueda personalizada del tema de estudio. Se utilizará un software en línea RYYAN, el cual nos permitirá agilizar el proceso de selección y verificación de calidad metodológica de los estudios seleccionados considerando tanto los criterios predispuestos y limitaciones (heterogeneidad de los estudios y la dificultad de acceso a los mismos). Además, mediante un diagrama PRISMA se resumirá el proceso de selección de todos los artículos obtenidos en la búsqueda.

Resultados: Se incluyeron siete casos de coinfección pulmonar, con predominio en hombres adultos y mayor representación en América. El 57,14% (n=4) presentó antecedente de tuberculosis pulmonar, constituyendo el principal factor de riesgo, además de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, VIH y otros. Clínicamente predominaron tos, hemoptisis y fiebre, siendo *Aspergillus* el patógeno más frecuente. Se identificó aspergilosis como secuela en el 42,86% (n=3) y coinfección activa en el 42,86% (n=3).

El diagnóstico requirió un enfoque multimodal; el 71,43% (n=5) se confirmó mediante cultivo, mientras que en casos con resultados negativos iniciales fue necesario el uso de pruebas moleculares en lavado broncoalveolar, evidenciando limitaciones de los métodos convencionales y mayor rendimiento de técnicas moleculares en muestras distales.

El tratamiento fue variable: todos los pacientes recibieron terapia antituberculosa (2HRZE/4HR), mientras que el 71,43% (n=5) recibió antifúngicos (principalmente voriconazol e itraconazol) y el 28,57% (n=2) no los recibió; en algunos casos se requirieron intervenciones

como embolización bronquial. El 25% de los pacientes tratados con azoles presentó hepatotoxicidad. Además, el 57,14% (n=4) de los estudios no detalló completamente el esquema terapéutico.

Todos los pacientes egresaron vivos, aunque sin seguimiento a largo plazo. Estos hallazgos reflejan la heterogeneidad en el manejo y la necesidad de mayor estandarización terapéutica.

Conclusión: La tuberculosis pulmonar constituye un factor predisponente clave para la colonización por *Aspergillus* y otros patógenos, debido a la formación de cavidades residuales que generan un ambiente favorable para su crecimiento; sin embargo, la coinfección también puede presentarse en ausencia de este antecedente, lo que refleja su complejidad multifactorial. El diagnóstico se ve limitado por los métodos convencionales, siendo necesario un enfoque escalonado que incluya pruebas moleculares en muestras distales para mejorar la sensibilidad.

El tratamiento presenta importantes desafíos debido a la falta de estandarización, la variabilidad en el uso de antifúngicos y las interacciones farmacológicas, especialmente entre rifampicina y azoles. En conjunto, se trata de una entidad subdiagnosticada que requiere guías clínicas específicas y un enfoque integral e individualizado para optimizar el manejo y reducir la morbimortalidad.

Palabras Clave: Tuberculosis pulmonar, aspergilosis pulmonar, coinfección, clínica, síntomas, diagnóstico, tratamiento

ABSTRACT

Context: In Latin America, an alarming situation has persisted over the years due to the increasing mortality from tuberculosis, particularly pulmonary tuberculosis. Additionally, other factors play a significant role in the progression of this disease, including comorbidities and pulmonary coinfections present in patients, which influence both diagnosis and treatment.

Objective: To analyze clinical cases of patients with coinfection of tuberculosis, Aspergillosis, and other pulmonary pathogens reported in the scientific literature.

Materials and Methods: This study will base its analysis on clinical cases identified in three different databases, which, together with MeSH terms, will allow for a tailored search on the study topic. An online software, RAYYAN, will be used to streamline the selection process and assess the methodological quality of the selected studies, considering both predefined criteria and limitations (such as study heterogeneity and limited access to some articles). Furthermore, a PRISMA flow diagram will be used to summarize the selection process of all articles obtained from the search.

Results:

Seven cases of pulmonary coinfection were included, with a predominance in adult men and greater representation in the Americas. A total of 57.14% (n=4) had a history of pulmonary tuberculosis, constituting the main risk factor, along with comorbidities such as type 2 diabetes mellitus, HIV, and others. Clinically, cough, hemoptysis, and fever predominated, with *Aspergillus* being the most frequent pathogen. Aspergillosis was identified as a sequela in 42.86% (n=3) and as active coinfection in 42.86% (n=3).

The diagnosis required a multimodal approach; 71.43% (n=5) were confirmed by culture, while in cases with initially negative results, molecular tests using bronchoalveolar lavage were necessary, highlighting the limitations of conventional methods and the higher yield of molecular techniques in distal samples.

Treatment was variable: all patients received antituberculous therapy (2HRZE/4HR), while 71.43% (n=5) received antifungals (mainly voriconazole and itraconazole), and 28.57% (n=2) did not; in some cases, interventions such as bronchial embolization were required.

Hepatotoxicity was observed in 25% of patients treated with azoles. Additionally, 57.14% (n=4) of the studies did not fully detail the therapeutic regimen.

All patients were discharged alive, although without long-term follow-up. These findings reflect heterogeneity in management and the need for greater therapeutic standardization.

Conclusion: Pulmonary tuberculosis is a key predisposing factor for colonization by aspergillosis and other pathogens, due to residual cavities that create a favorable environment for microbial growth, although coinfection may occur in the absence of this history. Diagnosis is limited by conventional methods, requiring molecular testing for improved sensitivity. Treatment poses challenges due to lack of standardization and drug interactions. Overall, it is a complex and underdiagnosed condition that requires a comprehensive approach.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, pulmonary Aspergillosis, coinfection, clinical features, symptoms, diagnosis, treatment

CAPITULO 1 - INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años la tuberculosis ha representado un desafío para medicina (1), constituyendo un problema de salud pública que afecta aproximadamente a 10.6 millones de personas anualmente. Esta patología compromete principalmente el sistema respiratorio (2), debido a su mecanismo de transmisión por vía aérea, a través de gotas de Flügge expulsadas por individuos infectados y que pueden ser inhaladas por personas susceptibles en contacto cercano (2).

En este contexto, el pulmón se establece como el principal sitio de localización de la enfermedad, siendo en la actualidad y en nuestro medio, la principal puerta de entrada del *Mycobacterium tuberculosis* al organismo, lo que explica que el compromiso pulmonar se presente en aproximadamente el 60-75% de los casos de tuberculosis (2).

La coinfección pulmonar de tuberculosis, aspergilosis y otros patógenos representa un desafío significativo para el diagnóstico, tratamiento y evolución de la enfermedad. En particular, la coinfección entre tuberculosis y aspergilosis pulmonar que constituye un importante reto clínico debido a la similitud en su presentación clínica (3). El reconocimiento de la coexistencia de múltiples infecciones es fundamental, ya que la presencia simultánea de tuberculosis pulmonar con otros patógenos se asocia con un incremento de la morbimortalidad, así con una mayor complejidad en el manejo clínico de los pacientes (4).

La tuberculosis pulmonar es un factor de riesgo significativo para otras coinfecciones, ya que, frente a la falta de una correcta reacción inmunitaria, ausencia de macrófagos en la cavidad tuberculosa y otras cavidades pulmonares crónicas (5), *Aspergillus fumigatus* utiliza el tejido pulmonar como un reservorio que permitirá su colonización fúngica e infección posterior (6,4) a diferencia de las otras patologías en la que se presenta un aumento en el crecimiento bacteriano generando así aumento en el riesgo de mortalidad (7).

Finalmente, se debe tomar en cuenta que existe la posibilidad de que la persistencia de síntomas durante el tratamiento de TBP sea interpretada erróneamente como una recaída o un fracaso del tratamiento, mas no como la presencia de una coinfección, lo que retrasa el tratamiento de las infecciones presentes, dando la oportunidad de que varias de las mismas generen más lesión en

el tejido pulmonar y, en algunos casos, que se genere una infección crónica o sobreinfección en la que se involucren patógenos adicionales, dificultando cada vez más el tratamiento (4).

El problema que hemos planteado para nuestra revisión sistemática se basa en el análisis de la clínica de casos reportados junto con la identificación y evaluación de las características demográficas, pronóstico y mortalidad de los pacientes que han presentado una coinfección pulmonar de tuberculosis, aspergilosis y otros patógenos que puedan utilizar la lesión tisular y el proceso natural de dichas enfermedades para colonizar simultáneamente el sitio afectado, generando así dificultad en el tratamiento y resolución de la infección.

CAPITULO 2 – JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Panamericana de la salud (OPS), en el año 2022 la tuberculosis continuó representando un importante problema de salud pública a nivel mundial, con una estimación de 10,6 millones de personas afectadas. (8). De acuerdo con Ciobata Ramona en el estudio coinfecciones de la tuberculosis se realizó una comparación entre Europa y América, presentando una alta tasa de incidencia, entre 20 y 30 veces, mayor en America que en los países europeos (7).

En el año 2021 se estimaron 325.000 casos nuevos de tuberculosis y se notificaron 239.987, lo cual significó un aumento del 4% (8). En el análisis regional del 2019 se registró que en las américas 289 000 casos incidentes de TB de los cuales los principales países involucrados son: Brasil, Perú, México, Haití y Colombia (9). En Ecuador según LATAM se notificaron 6.094 casos en el 2018 (10).

Asimismo, entre 2020 y 2023 en América Latina se evidenció un incremento de la tasa de mortalidad llegando al 14%, con un leve descenso al 13% en el 2024 (11). la tuberculosis pulmonar constituye la forma clínica más frecuente, representando el 80,7% de los casos (12). Por ello, la población de estudio se centra en América Latina, enfocándose en la tuberculosis pulmonar como la principal forma clínica de la enfermedad.

Aspergillus fumigatus es el principal responsable del 85% de los casos de coinfección pulmonar (13). Según Bongomin esta enfermedad debilitante afecta a más de 3 millones mundialmente (14). Este hongo libera esporas de 2 a 3 μm de diámetro (6) que son inhaladas constantemente pero no causan enfermedad en personas inmunocompetentes debido a la eliminación por mecanismos mucociliares e inmunitarios innatos (5). Esto dificulta su interpretación ya que *Aspergillus* es un contaminante habitual en laboratorios y puede aparecer en el esputo de personas sanas (3).

Si bien la aspergilosis se considera la principal coinfección asociada a la tuberculosis pulmonar, la literatura reporta también otras coinfecciones de origen fúngico y viral. Entre las infecciones fúngicas destacan *Candida albicans* y *Cryptococcus*, estimándose que entre el 15% y el 32% de los pacientes con tuberculosis pulmonar presentan coinfección por candidiasis (15). Por otro lado, entre las infecciones virales más relevantes se encuentran el VIH, el *COVID-19* y la

Influenza. En el caso de la influenza, se ha observado un aumento del riesgo de mortalidad de 2 a 3 veces, asociado a un mayor crecimiento bacteriano y menor supervivencia en pacientes coinfectados (7).

Por su parte, el VIH, debido a su efecto inmunosupresor, favorece la progresión de la tuberculosis latente, alcanzando tasas de coinfección de hasta el 70,5% (7). Finalmente, la coinfección con *SARS-CoV-2* se ha asociado con una mortalidad media del 13,9%, lo que refleja un impacto significativo en la evolución clínica de los pacientes (7).

La presente revisión sistemática tiene como objetivo identificar los distintos microorganismos asociados a coinfección en la tuberculosis pulmonar, así como analizar su influencia en el diagnóstico, las manifestaciones clínicas, la progresión de la enfermedad y las estrategias terapéuticas. Asimismo, busca evaluar el impacto de estas coinfecciones en el pronóstico de los pacientes, considerando su papel en el incremento de la morbimortalidad, las dificultades en el manejo clínico.

CAPITULO 3 - MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Tuberculosis: Enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (10)

TB pulmonar: Enfermedad infecciosa crónica progresiva clínicamente diagnosticada (16) que involucra el parénquima pulmonar y el árbol traqueobronquial (17), producida por el bacilo *mycobacterium tuberculosis*. (10)

TB extrapulmonar: Enfermedad infecciosa crónica progresiva clínicamente diagnosticada (16) que compromete otros órganos distintos a los pulmones, como los ganglios linfáticos, el abdomen, el tracto genitourinario, la piel, las articulaciones, los huesos y las meninges. (16)

Tuberculosis latente: Se trata de una condición clínica caracterizada por una respuesta inmunitaria frente a *Mycobacterium tuberculosis* en ausencia de enfermedad manifiesta. Es decir, el individuo está infectado por el microorganismo, pero no desarrolla síntomas ni evidencia clínica de la enfermedad. (17)

Enfermedad tuberculosa: Ocurre cuando el sistema inmunológico no logra controlar la proliferación de las bacterias de la tuberculosis, lo que provoca alteración de la salud. (18)

2. EPIDEMIOLOGÍA

a. MUNDIAL

La OMS ha reportado un aumento aproximadamente 4% de casos notificados de tuberculosis entre 2021 y 2022 (8), en 2024 la OMS reporta la muerte de 1,23 millones de personas, determinando que la tuberculosis se encuentra dentro de las primeras 10 causas de mortalidad por un patógeno infeccioso, lo cual genera una alarma sobre estos datos mencionados (19), es importante mencionar que el 85% de los casos de coinfección pulmonar fueron atribuidos al *Aspergillus fumigatus* (13).

La mortalidad que implican estas enfermedades radica en las condiciones del huésped, comorbilidades que comprometen su sistema inmune, en el 2023, se indicó que hubieron 1.25 millones de muertes a causa de tuberculosis, de las cuales, 161 000 eran pacientes VIH positivo, individuos que presentan al menos 12 veces más probabilidad de infección por la micobacteria que individuos VIH negativo (8). Finalmente, en 2024, se determinó que la enfermedad tuberculosa fue la causante de la defunción de 150 000 personas con infección por VIH, y, en

el mismo año, se definió como la enfermedad que causaba mayor mortalidad en esta población. (20)

Evidencia reciente ha demostrado que hay una correlación directa entre la edad y la coinfección de tuberculosis y aspergilosis pulmonar, generando una mayor mortalidad en la población de adultos mayores (21), sin embargo, esta enfermedad se presenta en todos los grupos etarios. En 2023, se indicó que al rededor del planeta hubo 10,8 millones de personas que se infectaron con tuberculosis, de los cuales 6 millones fueron hombres, 3,6 millones mujeres y 1,3 millones de niños (8). La coinfección no solo es un problema de pacientes con un cuadro agudo, pues del 15-90% de pacientes que son diagnosticados con aspergilosis pulmonar crónica son diagnosticados posterior al tratamiento de tuberculosis pulmonar (22).

b. REGIONAL

En America Latina denominada como la “región de las Américas” de acuerdo con la OMS comprende 46 países, de los cuales Brasil y Peru se encuentran entre las naciones con mayor carga de tuberculosis, sin embargo, se presentó un aumento dentro de la incidencia la cual involucra a 12 países de Latinoamérica que representan alrededor del 80% del total de casos estimados en la región, los países involucrados son: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, El Salvador, Mexico, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. (23).

En el estudio realizado Ranzani Otavio, se menciona que mediante la base de datos de la OMS se puede observar el aumento de incidencia de tb en estos países de 38,4 a 41,7 por 100 000 que es aproximadamente un aumento del 8,6%. (23).

Enfocando a la epidemiología de la tuberculosis pulmonar se puede observar que, en Latinoamérica 2023, en países como Perú se presentó un aumento de la prevalencia de 5,60%, seguido de Brasil con 43% de prevalencia y Ecuador con 1,3%. Finalmente, es esencial mencionar que la coinfección en esta enfermedad pulmonar como SARS-CoV-2 indica una tasa de 13,9%, VIH prevalencia de hasta un 70,5%, Candida albicans y criptococcus entre el 15 y 32 %, lo cual indica que la presencia de una coinfección tanto vírica como fúngica es posible y frecuente en pacientes quienes ya presentan TB pulmonar. (7).

c. LOCAL

Ecuador, país de ingresos medios con aproximadamente 18 millones de habitantes, presenta una proporción significativa de la población rural y grupos étnicos minoritarios, lo que condiciona desigualdades en el acceso a los servicios de salud y favorece la persistencia de enfermedades infecciosas como la tuberculosis (24). Estas inequidades están estrechamente relacionadas con determinantes sociales de la salud, tales como la pobreza, el hacinamiento y el limitado acceso a diagnóstico oportuno, que contribuyen a la transmisión y perpetuación de la enfermedad. (24).

Según la Organización Mundial de la Salud, en 2022 se estimaron alrededor de 8.200 casos de tuberculosis en Ecuador (45 por 100.000 habitantes), incluyendo aproximadamente 390 casos de tuberculosis multidrogorresistente. La mayor carga de enfermedad se concentra en provincias de la región Costa, como Guayas, El Oro y Los Ríos, donde existen condiciones socioeconómicas desfavorables y una mayor prevalencia de comorbilidades como el VIH y la Diabetes mellitus (24,25). Asimismo, factores como la urbanización acelerada y la movilidad poblacional contribuyen a la diseminación de la enfermedad en estas zonas. (24,25).

La coinfección entre tuberculosis y aspergilosis pulmonar constituye una complicación relevante, especialmente en pacientes con daño pulmonar previo, como cavitaciones secundarias a la tuberculosis. La aspergilosis pulmonar crónica puede simular recaídas de tuberculosis, lo que dificulta el diagnóstico oportuno y adecuado (26). Además, la similitud radiológica entre ambas entidades puede llevar a errores diagnósticos y tratamientos inadecuados. (26).

Esta asociación se relaciona con un aumento de la morbimortalidad y retrasos en el inicio del tratamiento, debido a la superposición de síntomas como tos crónica, hemoptisis y pérdida de peso. Factores como la coinfección por VIH, la diabetes y otros estados de inmunosupresión incrementan significativamente el riesgo (24,26). En consecuencia, el reconocimiento temprano de estas coinfecciones es fundamental para mejorar el pronóstico y optimizar el manejo clínico de los pacientes. (24,26).

3. FACTORES DE RIESGO Y HUESPED

Los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar se relacionan principalmente con la interacción entre un huésped susceptible y la exposición a un caso índice con tuberculosis activa, siendo esta última la principal fuente de transmisión. La susceptibilidad del huésped está determinada, en gran medida, por alteraciones en la inmunidad celular, lo que favorece tanto la adquisición de la infección como su progresión a enfermedad activa (17).

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante diferenciar los factores que favorecen la transmisión de aquellos que incrementan la progresión de la infección latente a enfermedad activa. Entre los factores que facilitan la transmisión se incluyen el hacinamiento, la mala ventilación de espacios cerrados y condiciones de vida precarias. Por otro lado, los factores asociados a progresión incluyen la desnutrición, el consumo de alcohol, el tabaquismo y diversas comorbilidades como infección por VIH, diabetes mellitus, silicosis, neoplasias, insuficiencia renal crónica y el uso prolongado de corticosteroides u otros inmunosupresores (17).

Adicionalmente, la migración desde regiones con alta carga de tuberculosis constituye un factor relevante en la dinámica de transmisión de la enfermedad. Asimismo, ciertos grupos poblacionales presentan mayor vulnerabilidad, entre ellos las personas privadas de libertad, pacientes con infección por VIH, personal de salud y poblaciones en condiciones de pobreza extrema (23).

En conjunto, estos factores reflejan que la tuberculosis, tanto pulmonar como extrapulmonar, está estrechamente vinculada a determinantes sociales de la salud, siendo considerada un marcador de inequidad social y una enfermedad fuertemente asociada a la pobreza (23).

4. VÍAS DE TRANSMISIÓN

Para que un individuo se infecte con *Mycobacterium tuberculosis*, debe haber inhalado gotículas infecciosas de otro individuo contagioso generadas a través del estornudo, tos y fonación y se transforman en un aerosol (7). Si bien las barreras físicas y los mecanismos de defensa del sistema inmune de cada individuo permiten captar y mediante un barrido ciliar expulsar la mayoría de los bacilos (partículas mayores de 10 μm), existe un porcentaje de estos

que no serán expulsados efectivamente y llegará a los alveolos pulmonares (estructuras menores o iguales a 5 μm) (27).

Varias de las gotículas respiratorias se secan rápidamente una vez que fueron expulsadas, sin embargo, las que tienen un diámetro de < 5 a $10 \mu\text{m}$ pueden permanecer suspendidas en el aire por varias horas (27), cada una de estas microgotas llevan consigo y vehiculizan al menos 5 bacilos, que son suficientes para generar una infección (28).

A pesar de que un individuo este en contacto con un ambiente contaminado, no significa que va a llegar a una infección, pues la posibilidad de que el bacilo pueda llegar a la vía área terminal depende de varios factores, como la duración del contacto con el ambiente, el grado de contagiosidad del bacilo, el estado inmunológico del paciente, entre otros (27).

Cuando el bacilo llega al alvéolo los macrófagos alveolares se encargan de eliminar los microorganismos al menos un 70% de todas las exposiciones a la infección, sin embargo, el 30% restante, los bacilos sobreviven y se multiplican generando la reacción inflamatoria y a una necrosis tisular. Es importante mencionar que solo en un 5% de pacientes, la enfermedad progresa a una tuberculosis pulmonar primaria (28).

5. FACTORES AMBIENTALES

Entre los factores que intervienen en la transmisión de esta enfermedad, los ambientales desempeñan un papel fundamental, debido a que las micobacterias se liberan al medio ambiente a través de partículas respiratorias producidas durante la tos, el habla, el canto y otras maniobras respiratorias, facilitando así su propagación por pacientes que presentan tuberculosis pulmonar o laríngea activa (pacientes con esputo, el cual tiende a estar cargado de alrededor de 10.000 microorganismos/mL, el cual es un número significativo de microorganismos) o pacientes que presentan lesiones cavitarias (suelen contener una gran cantidad de bacterias contenidas dentro de la lesión)(2).

Por lo que, dentro del grupo de alto riesgo de contagio por factores ambientales, son los profesionales sanitarios, debido a su contacto estrecho con pacientes con tuberculosis pulmonar activa (2). Esta exposición incrementa la probabilidad de inhalación de aerosoles con *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en entornos con ventilación inadecuada o medidas

de control insuficientes. Además, la exposición repetida puede favorecer no solo la transmisión, sino también la aparición de formas más complejas de la enfermedad y coinfecciones pulmonares en presencia de factores predisponentes (9).

El tabaco, exposición a biomasa, hacinamiento, exposición a individuos en situación de calle o privados de la libertad, vuelven factores ambientales a la pobreza y la falta de educación debido a que esta población tiende a vivir en situaciones con una deficiente salubridad, falta de seguridad alimentaria, que da como resultado una condición de desnutrición, lo cual compromete la inmunidad del individuo. (29). Todas estas condiciones favorecen la permanencia y concentración de *Mycobacterium tuberculosis* en el ambiente, aumentando la probabilidad de contagio. (17)

6. ETIOLOGIA Y PATOGÉNESIS

a. AGENTE PATOLÓGICO

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo ácido- alcohol resistente, aerobio estricto y de crecimiento lento (26), sus componentes celulares son excepcionalmente poco tóxicos para huéspedes que no están previamente sensibilizados a la tuberculina (30). Su principal característica estructural es su compleja pared celular rica en lípidos, especialmente ácidos micólicos, es importante mencionar que esta micobacteria carece de endo y exotoxinas (30).

Esta composición le otorga propiedades únicas, como baja permeabilidad a antibióticos, resistencia a condiciones ambientales adversas, de hecho, su virulencia y modulación de la respuesta inmune se asocia a la capacidad de multiplicación dentro de los macrófagos. De igual manera, componentes como el lipoaribinomanano y el trehalosa dimicolato, contribuyen a su capacidad para evadir mecanismos inmunológicos del huésped (26, 30).

De manera global, las características estructurales y funcionales de *Mycobacterium tuberculosis*, sumadas a sus estrategias de evasión inmunitaria y su capacidad de supervivencia intracelular, contribuyen a su elevada virulencia y a su posicionamiento como uno de los principales patógenos a nivel mundial.

b. PATOGÉNESIS EN LA TB

La tuberculosis pulmonar se transmite desde un huésped infectado que reúne condiciones que facilitan la propagación del microorganismo, mediante la liberación de microgotas respiratorias que contienen *Mycobacterium tuberculosis*. Estas son inhaladas por un individuo susceptible, en el cual factores como la inmunosupresión, el estado nutricional y las condiciones de salud influyen en la probabilidad de establecer la infección. (15).

A partir de la inhalación de estas micobacterias podemos dividir en 4 etapas el proceso de infección: Establecimiento, Replicación intracelular, Diseminación, Daño Tisular. (30)

ETAPA 1: ESTABLECIMIENTO: Tras inhalar el microorganismo, este atraviesa el tracto superior y alcanza el parénquima pulmonar, donde se depositan. Los macrófagos alveolares, células dendríticas y fagocitos derivados de monocitos circulantes constituyen las primeras células en fagocitar a las micobacterias (30), mediados por diversos receptores como: CR1, CR3, CR4 (Receptores del complemento), estos participan en la endocitosis mediada por opsoninas, la expresión de estos receptores puede ser modulada por citocinas, siendo inhibido por el Interferón gamma (IFN- γ) y estimulada por mediadores como la prostaglandina E2 (PGE2) y las citocinas derivadas de linfocitos Th2, como la interleucina 4 (IL-4).

Lo mismo sucede con el receptor de manosa el cual desempeña un papel importante al reconocer residuos terminales de manosa presentes en la superficie de la micobacteria, facilitando su internalización mediante endocitosis (30).

La micobacteria toma estas vías inmunes para sobrevivir, respecto a los receptores del complemento, cuando esta micobacteria se “engancha” a el receptor CR1 se ha asociado a una mayor supervivencia intracelular en comparación de CR3 y CR4. Por otro lado, se ha observado que en pacientes con VIH se presenta un aumento de surfactante pulmonar SP-A, lo cual favorece una mayor adherencia de la micobacteria a los macrófagos, sin embargo, este mecanismo también reduce la producción de intermediarios reactivos del nitrógeno, comprometiendo la capacidad microbicida (30).

Finalmente encontramos a las colectinas, como las proteínas del surfactante pulmonar (SP-A), las lectinas de unión a manosa y el componente C1q, las cuales promueven la fagocitosis por

macrófagos, neumocitos tipo II y neutrófilos; otros componentes como la fibronectina facilitan la unión de *Mycobacterium tuberculosis* a células no fagocíticas, como las células epiteliales alveolares, mediante su interacción con proteínas del complejo antígeno 85. Asimismo, los glicoconjugados sulfatados permiten la adhesión bacteriana a través de interacciones con moléculas tipo heparina, contribuyendo al establecimiento de la infección en el huésped (30).

Los receptores tipo Toll (TLR) desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento inicial de *Mycobacterium tuberculosis* por el sistema inmune innato. Entre ellos, TLR2 reconoce lipoproteínas, TLR4 identifica el lipoarabinomano (LAM) y TLR9 detecta el ADN bacteriano, lo que induce la liberación de citocinas proinflamatorias, especialmente interleucina 12 (IL-12). La activación adecuada de estos receptores es esencial para iniciar la respuesta inmune de los fagocitos tras la internalización de la micobacteria. (30)

Una vez fagocitada, la bacteria se localiza en los fagosomas, donde puede evadir su destrucción al impedir la fusión con los lisosomas, gracias a componentes como los sulfátidos de su envoltura y la producción de amoníaco. Esto le permite sobrevivir y replicarse intracelularmente. Incluso cuando ocurre la fusión fagolisosomal, la micobacteria puede modificar el pH intravesicular, reduciendo la eficacia de los mecanismos microbicidas. (30)

En las etapas iniciales de la infección, las células NK participan en la respuesta inmune al reconocer fagocitos activados y liberar interferón gamma (IFN- γ), lo que estimula la producción de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral (TNF- α), contribuyendo a la inactivación bacteriana (30).

Posteriormente, la evolución de la infección depende de factores como la virulencia de la cepa, el tamaño del inóculo y el estado inmunológico del huésped. En condiciones favorables, el sistema inmune puede eliminar la infección; sin embargo, en presencia de cepas altamente virulentas, una alta carga bacteriana o un huésped susceptible, la micobacteria logra evadir la respuesta inmune y continuar su replicación intracelular (30).

SEGUNDA ETAPA: REPLICACIÓN CELULAR Entre los 7 y 10 días posteriores a la infección, *Mycobacterium tuberculosis* continúa su replicación intracelular evadiendo los mecanismos de defensa del huésped. Las micobacterias liberadas tras la destrucción de macrófagos son recaptadas por nuevas células fagocíticas, mientras se incrementa el

reclutamiento de monocitos y linfocitos T al sitio de infección debido a la liberación de IL-8 y otros factores quimiotácticos liberados por los macrófagos y fibroblastos.

Durante esta fase, la activación de los macrófagos es limitada, lo que favorece la supervivencia bacteriana y una escasa respuesta inflamatoria. Entre los días 14 y 21 días y las micobacterias continúan multiplicándose casi sin inflamación, ni daño manifiesto de tejido.

A medida que progresa la infección, el reconocimiento de componentes micobacterianos como LAM que se produce a través de la proteína plasmática de unión a LPS, que activa mecanismos inmunes mediados por receptores como CD14 sobre los monocitos TLR4 y de una proteína MD-2. Hacia el final de la tercera semana, se inicia una activación más efectiva de macrófagos y células dendríticas, con adecuada presentación antigénica y mayor acumulación celular (monocitos y linfocitos T) en la lesión (30).

TERCERA ETAPA: DISEMINACIÓN

Debido a la evolución de la infección por la micobacteria tuberculosis, algunos macrófagos activados se fusionan a través de moléculas de adhesión como ICAM-1, formando células gigantes multinucleadas. Simultáneamente, parte de las micobacterias se diseminan desde el foco inicial hacia los ganglios linfáticos y posteriormente a la circulación sistémica, donde son captadas por células fagocíticas en distintos órganos, (27) generando múltiples focos infecciosos, es decir vuelven a iniciar el ciclo de replicación.

En cada uno de estos sitios se desarrollan lesiones en diferentes etapas, debido a la limitada respuesta inflamatoria y la evolución de la enfermedad. Durante las primeras semanas, la falta de inmunidad específica favorece la progresión lenta de las lesiones, las cuales pueden permanecer asintomáticas o manifestarse con síntomas inespecíficos, el principal lugar de lesión es la región apical pulmonar y en menor grado los riñones (30).

Dentro de esta etapa las principales citoquinas proinflamatorias que se encuentran en la infección tuberculosa son: TNF- α , IL-1 β e IL-6 participan en la activación de macrófagos, la formación de granulomas y la producción de mecanismos microbicidas.

La IL-12 e IL-18 favorecen la respuesta inmune celular al inducir la producción de IFN- γ , el cual cumple un papel clave en la defensa contra la micobacteria. En contraste, citocinas

antiinflamatorias como IL-10, TGF- β e IL-4 modulan negativamente esta respuesta, disminuyendo la activación inmunitaria y favoreciendo la persistencia bacteriana. Por otro lado, las quimiocinas como IL-8, MCP-1 y RANTES participan en el reclutamiento de células inmunes al sitio de infección, facilitando la formación del granuloma y la evolución de la respuesta inflamatoria. (30)

CUARTA ETAPA: DAÑO TISULAR

Después de 4 a 6 semanas de la infección y la masa del linfocito en presencia del antígeno es suficiente numerosa iniciando una respuesta inmune adaptativa más intensa, caracterizada por la acumulación de linfocitos en el sitio de infección, esto conduce a la formación de granulomas, con necrosis central, rodeados de una corona de células mononucleares y a su vez rodeado de tejido fibroso.

En el centro de estas lesiones se desarrolla material necrótico de aspecto caseoso “queso blanquecino”, conocido como necrosis caseosa. Aunque este proceso se limita la replicación bacteriana debido a condiciones desfavorables como la baja tensión de O₂, también genera daño tisular significativo. (31) En esta fase, se evidencia la activación de la inmunidad celular, relajada clínicamente por la positividad de la prueba de tuberculina (PPD), definiéndose como una hipersensibilidad retardada a PPD (positivización de la reacción de Mantoux). (30)

c. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE TB PULMONAR

Los signos y síntomas de la tuberculosis dependen principalmente de la localización y estadio de la infección. Existe una presentación clínica característica que orienta al diagnóstico, la cual debe interpretarse considerando la evolución cronológica de la enfermedad y el grupo etario afectado para que la clínica permita tener una sospecha diagnóstica. con el fin de establecer una adecuada sospecha clínica. Además, factores como el estado inmunológico del paciente y la carga bacilar influyen significativamente en la expresión clínica de la enfermedad (32).

En la tuberculosis pulmonar, la mayoría de los pacientes consulta por síntomas respiratorios crónicos, entre los que destacan la tos persistente de varias semanas o meses de evolución, la cual puede acompañarse de expectoración e incluso hemoptisis. A esto se suman síntomas constitucionales como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y astenia, los cuales reflejan

la respuesta inflamatoria sistémica del organismo (32). En algunos casos, también puede presentarse dolor torácico y disnea, especialmente en fases más avanzadas o en presencia de complicaciones.

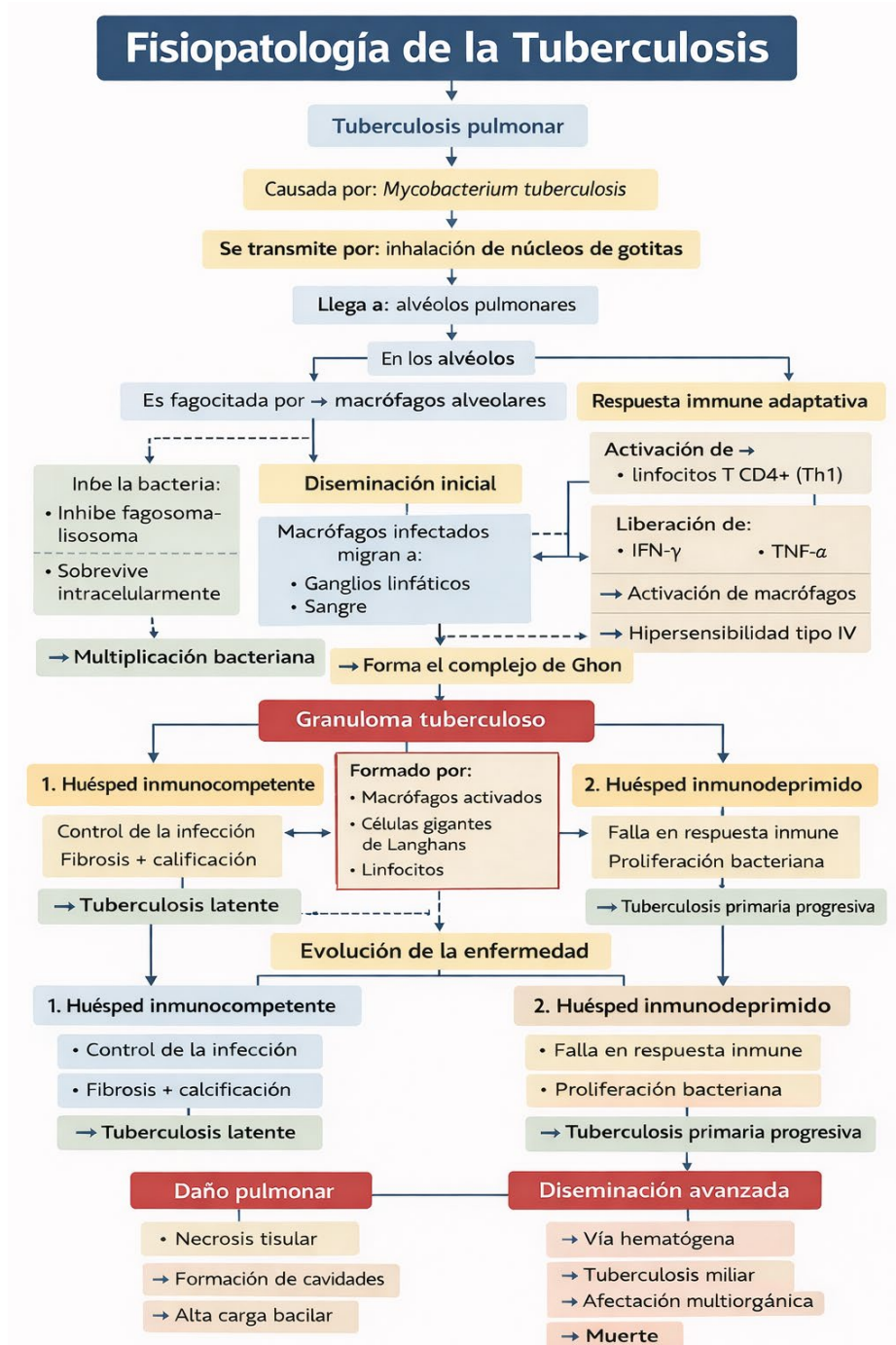
En relación con la tuberculosis primaria, es importante considerar que un amplio número de pacientes puede cursar de forma asintomática o presentar manifestaciones clínicas inespecíficas, como fiebre de bajo grado, malestar general o, en algunos casos, dolor pleurítico. Esta forma es más frecuente en niños y en individuos recientemente expuestos al bacilo. Asimismo, puede asociarse a adenopatías hiliares o mediastínicas, que en ocasiones son el principal hallazgo clínico o radiológico (32).

Por otro lado, la tuberculosis post-primaria o secundaria se produce como consecuencia de la reactivación endógena de una infección latente, especialmente en contextos de inmunosupresión. En esta etapa, la proliferación bacteriana se asocia a una respuesta inflamatoria más intensa, con infiltración del parénquima pulmonar y formación de cavitaciones.

Clínicamente, estos pacientes suelen presentar un cuadro más característico, caracterizado por tos productiva, fiebre elevada, diaforesis nocturna intensa, pérdida de peso, disnea y compromiso del estado general (6). Las lesiones suelen localizarse con mayor frecuencia en los lóbulos superiores, debido a las condiciones favorables de oxigenación para el crecimiento de la micobacteria (6).

En casos avanzados, puede desarrollarse neumonía caseosa, una forma grave de presentación que se caracteriza por la destrucción rápida del tejido pulmonar, con abundante carga bacilar y mayor riesgo de transmisión. Esta entidad se manifiesta con fiebre alta, tos con esputo abundante, disnea progresiva y deterioro clínico significativo (27). Sin tratamiento oportuno, puede evolucionar hacia insuficiencia respiratoria y complicaciones sistémicas graves.

Figura 1: Fisiopatología de Mycobacterium Tuberculosis pulmonar.



Realizado por: Vega y Dávila.

7. DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de tuberculosis, se inicia por la sospecha clínica y a partir de la misma utilizar herramientas y pruebas para confirmar el diagnóstico de tuberculosis. Al momento de escoger una prueba se debe tomar en cuenta la sensibilidad y especificidad de esta, además, hay que considerar el tiempo en el que se obtendrá el resultado.

Se conoce que el cultivo es el Gold Standard para el diagnóstico de tuberculosis, pues este es capaz de generar crecimiento para una prueba positiva a partir de la existencia de aproximadamente 20 bacilos, sin embargo, se debe esperar semanas para tener un resultado, este tiempo varía dependiendo de si se utiliza un medio sólido o líquido para realizar el cultivo, mientras que, otras pruebas como PCR (GeneXpert) son rápidas y también permite ver resistencia, además, permite detectar infección a partir de la presencia de 131 UFC/ml, motivo por el cual organizaciones como la OMS han recomendado que se utilice esta prueba para el diagnóstico de tuberculosis confirmada bacteriológicamente (33).

a. TINCIONES Y CULTIVO

Para el diagnóstico microbiológico de la tuberculosis se emplean principalmente técnicas de tinción y cultivo, las cuales permiten la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras clínicas.

En cuanto a las tinciones, existen dos métodos principales: la tinción de Ziehl-Neelsen y las tinciones con fluorocromos. Aunque ambas son útiles, en la práctica actual se prefieren las tinciones fluorescentes, ya que permiten una evaluación más rápida y eficiente. Se ha descrito que la lectura de una tinción fluorescente puede realizarse en aproximadamente 1–2 minutos, mientras que la tinción de Ziehl-Neelsen requiere al menos 10 minutos de observación, lo que permite analizar un mayor número de muestras en menor tiempo (34). No obstante, las tinciones con fluorocromos requieren equipos especializados y pueden generar fatiga visual con su uso prolongado.

La tinción de Ziehl-Neelsen se basa en la capacidad de las micobacterias de retener colorantes debido a su pared rica en lípidos. Para este procedimiento se utiliza fucsina fenicada, seguida de una decoloración con ácido-alcohol y un colorante de contraste como el azul de metileno o verde malaquita. Las micobacterias se observan como bacilos de color rojo sobre un fondo azul o verde, utilizando un objetivo de inmersión (1000x). Se recomienda un tiempo mínimo de observación de 10 minutos antes de descartar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, debido a que pueden encontrarse en baja cantidad en la muestra (34).

Por otro lado, las tinciones con fluorocromos emplean colorantes como auramina-O o auramina-rodamina, los cuales se unen a la pared de las micobacterias y emiten fluorescencia al ser observados con microscopía de luz ultravioleta. Estas técnicas presentan una mayor sensibilidad en comparación con la tinción de Ziehl-Neelsen, ya que permiten examinar un mayor campo de la muestra en menor tiempo; sin embargo, pueden presentar una menor especificidad, por lo que los resultados positivos suelen requerir confirmación con métodos adicionales (35).

Es importante destacar que la sensibilidad de la baciloscopia depende de la carga bacilar presente en la muestra. En general, se requiere una concentración aproximada de 5 000 a 10 000 bacilos por mililitro para obtener un resultado positivo. Por esta razón, una baciloscopia negativa no excluye el diagnóstico de tuberculosis, especialmente en pacientes con enfermedad paucibacilar. Por otro lado, una baciloscopia positiva se asocia con una mayor capacidad de transmisión de la enfermedad (35,36).

En relación con el cultivo, este continúa siendo el gold standard para el diagnóstico de tuberculosis, ya que permite la confirmación microbiológica y la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos. Tradicionalmente, se han utilizado medios sólidos como Löwenstein-Jensen y Middlebrook, así como medios enriquecidos como Coletsos. En estos medios, el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* es lento, pudiendo tardar entre 2 a 8 semanas en evidenciarse colonias visibles (34).

Debido a estas limitaciones, se han desarrollado sistemas automatizados de cultivo en medios líquidos, que permiten una detección más rápida mediante la evaluación de la actividad metabólica bacteriana. Entre los más utilizados se encuentran el sistema MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube), basado en fluorescencia, el sistema ESP Culture System II, que detecta cambios de presión, y el sistema MB/BacT ALERT 3D, que utiliza métodos colorimétricos. Estos sistemas han mejorado significativamente la sensibilidad y reducido los tiempos de detección en comparación con los métodos tradicionales (34,36).

b. PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

Prueba cutánea de tuberculina: Esta prueba no es diagnóstica de tuberculosis, sino indica un contacto previo con el bacilo, esta prueba se indica para la confirmación o descarte de infección tuberculosa. Se basa en la técnica de Mantoux, en la cual se administra 2 unidades de tuberculina (Derivado Proteico Purificado) PPD RT-23, y se basa en un estado de hipersensibilidad frente a las proteínas del bacilo de la tuberculosis. La lectura se realiza a las 48 y 72 horas (37).

En esta prueba se mide la induración que se genera en el antebrazo en la cara anterior dónde se coloca intradérmicamente la tuberculina. (37) Se considera positiva si la induración va ≥ 5 mm, sin embargo, si el paciente esta vacunado será positiva si es ≥ 15 mm (si la induración se mantiene entre 5-14mm puede ser por la vacuna, se debe evaluar individualmente cada caso) (37).

IGRA (Interferon – Gamma Release Assays): El interferón gamma es producido por las células T las cuales han sido sensibilizada con antígenos ESAT6 y CFP10 (MTB), esta prueba inmunológica presenta una mayor especificidad debido a que no afectan los antígenos que se presentan en la vacuna. (38). Un control positivo permite evaluar la respuesta de la inmunidad celular del paciente y, a diferencia de otras pruebas, no requieren una segunda consulta para la lectura de resultados. No obstante, su realización implica la toma de una muestra de sangre, el uso de infraestructura de laboratorio y un costo relativamente alto. (38)

c. PRUEBAS MOLECULARES

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha adquirido un papel fundamental en el diagnóstico de la tuberculosis, debido a que permite la detección del material genético de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de pequeñas cantidades de muestra y en un tiempo reducido, generalmente menor a dos horas. Estas técnicas han mejorado significativamente la capacidad diagnóstica, especialmente en pacientes con baja carga bacilar o en quienes la baciloscopia resulta negativa (33).

Dentro de las pruebas moleculares, se incluyen la PCR convencional y los sistemas automatizados como GeneXpert MTB/RIF. Este último ha cobrado especial relevancia en la práctica clínica, ya que no solo permite la detección rápida del bacilo, sino también la identificación de resistencia a rifampicina mediante la detección de mutaciones en el gen *rpoB*

(39). Esto resulta de gran utilidad clínica, debido a que la resistencia a rifampicina es considerada un marcador de tuberculosis multidrogorresistente (40).

A diferencia de la PCR convencional, el sistema GeneXpert MTB/RIF es completamente automatizado, lo que reduce la variabilidad operativa y el riesgo de contaminación, además de requerir menor capacitación técnica (40). Diversos estudios han demostrado que GeneXpert presenta una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, con valores aproximados de sensibilidad cercanos al 90 % y especificidad superior al 95 %, especialmente en muestras con baciloscopia positiva (41). En pacientes con baciloscopia negativa, la sensibilidad puede ser menor, aunque sigue siendo superior a la de los métodos convencionales (41).

A pesar de sus ventajas, es importante destacar que GeneXpert no reemplaza al cultivo, el cual continúa siendo el método de referencia (gold standard), especialmente para la confirmación diagnóstica y la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos (33). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud recomienda su uso como prueba inicial en pacientes con sospecha de tuberculosis, particularmente en aquellos con alto riesgo de resistencia o coinfección con VIH, debido a su rapidez y alto rendimiento diagnóstico (40,33).

En comparación, la PCR convencional presenta una menor estandarización y mayor variabilidad en sus resultados, lo que limita su uso en la práctica clínica rutinaria (33). En este sentido, el uso de GeneXpert ha demostrado ser una herramienta clave para el diagnóstico temprano y la toma de decisiones terapéuticas oportunas, permitiendo la instauración de esquemas de tratamiento adecuados según el perfil de resistencia del bacilo, reduciendo así el riesgo de fracaso terapéutico y mejorando el pronóstico del paciente (42).

Tabla 1: Métodos de diagnóstico de infección por Mycobacterium tuberculosis

Método diagnóstico	Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Interpretación
Cultivo	Se puede utilizar un medio sólido o líquido para sembrar la muestra.	10 bacterias/ml de muestra concentrada Medio sólido (Löwenstein-Jensen): 70-90% y	≈ 100%	Con medios solidos como Löwenstein-Jensen las colonias se pueden observar a las 2-3 semanas posterior a la

	El esputo es la muestra más frecuentemente utilizada. Se debe enviar para cultivar 3 esputos tomados en 3 días consecutivos en ayunas, se necesita de 5-10 ml. Las muestras incubadas deben mantenerse a 35-37 °C e durante 6-8 semanas (33)	detecta alrededor de 100 UFC Medio líquido: 85-95% y tiene la capacidad de detectar de 10 a 100 UFC (33)		incubación mientras que los medios líquidos pueden mostrar crecimiento de colonias de 1-3 semanas posterior a la incubación. Las colonias se caracterizan por ser rugosas, secas, de color crema, se suele comparar con una coliflor. (33)
GeneXpert MTB/RIF	Se lleva a cabo mediante amplificación de ADN de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y detección de resistencia a rifampicina (33)	≈ 90%	> 95%	Al ser un sistema automatizado, en cuestión de horas este reporta si es que se detectó ADN bacteriano. Reporta “MTB detectado/no detectado” y resistencia a rifampicina. (33)
Tinción de Ziehl-Neelsen	Se realiza una tinción del esputo para BAAR mediante coloración ácido-alcohol resistente	50-70%	> 95%	En el caso de que sea positivo, se debe observar bacilos rojos/fucsia sobre fondo azul. La cantidad de BAAR se reporta en cruces (+ a +++) y se correlaciona con carga bacilar y contagiosidad (33)

Tinciones con fluorocromos	Tinción fluorescente observada con microscopía de fluorescencia	60-80%	>95%	Si es que existe la presencia de la micobacteria, se observa bacilos fluorescentes amarillo-verde brillante sobre fondo oscuro. Requiere confirmación con cultivo o PCR (33)
Prueba cutánea de Tuberculina	Técnica de Mantoux realizando una inyección intradérmica de derivado proteico purificado (2 unidades) (37)	70-90% en pacientes con TB activa reciente < 50% en pacientes inmunodeprimidos (37)	> 95%	Realizar lectura a las 48-72 horas posterior a la colocación de tuberculina Positiva: si la induración va $\geq 5\text{mm}$ Positiva en paciente vacunado: $\geq 15\text{mm}$ (si la induración se mantiene entre 5-14mm puede ser por la vacuna) (34)
IGRA	Medición de liberación de interferón gamma en sangre por linfocitos T	75-90%	>95%	Resultado positivo indica sensibilización a M. tuberculosis. Mayor especificidad que PPD; no diferencia TB activa de latente (33)

Autores: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis se fundamenta en la combinación de fármacos, con el objetivo de prevenir la aparición de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* y asegurar terapias

prolongadas que permitan la eliminación completa de los bacilos en sus distintas fases de crecimiento (43).

Es fundamental considerar las comorbilidades del paciente, ya que estas pueden modificar tanto la eficacia del tratamiento como la toxicidad de los fármacos. Entre estas condiciones se incluyen la insuficiencia renal, la coinfección por VIH, el embarazo, así como el consumo de sustancias, entre otras (43).

La micobacteria tuberculosa requiere un pH aproximado de 7,40 como ambiente óptimo para su crecimiento y actividad metabólica; por ello, cada fármaco actúa de manera específica según la fase del microorganismo (43). En las poblaciones metabólicamente activas y en crecimiento continuo, con cargas bacterianas de 10^7 – 10^9 , localizadas principalmente en el esputo y de forma extracelular en cavidades pulmonares, se ha observado que una eliminación no homogénea favorece la aparición de resistencias y el fracaso terapéutico.

En esta fase se emplea ISONIACIDA (H), que presenta una acción bactericida rápida, con eficacia demostrada desde el segundo mes, evidenciada por la negativización del esputo (43). Entre sus efectos adversos destacan la elevación de transaminasas (TGO/TGP), hepatitis (1%), polineuropatía periférica y convulsiones (44).

Por otro lado, los bacilos en fase de inhibición, con poblaciones de 10^3 – 10^5 , se encuentran en condiciones de baja oxigenación y en medios ácidos dentro de zonas inflamatorias. En esta fase presentan escasa actividad metabólica, lo que limita la acción de varios fármacos; por ello, se denominan flora bacilar persistente y se caracterizan por una multiplicación esporádica (43). El fármaco de elección es PIRAZINAMIDA (Z), debido a su mayor actividad en medios ácidos, lo que la hace ideal para esta población. Su eficacia se relaciona con la disminución de recaídas posteriores al tratamiento (43). Sus efectos adversos incluyen hiperuricemia, hepatitis, intolerancia gastrointestinal, artralgias y fotosensibilidad (44).

En la fase de multiplicación esporádica, con poblaciones de 10^3 – 10^5 , los bacilos se localizan en el caseum sólido y en un pH neutro. Estas bacterias presentan largos periodos de latencia con episodios cortos de actividad metabólica (43). Son responsables de las recaídas bacteriológicas tras la finalización del tratamiento; sin embargo, su capacidad de desarrollar resistencia es baja. El fármaco de elección en esta fase es RIFAMPICINA (R), que, aunque disminuye su actividad

en pH ácido (5–6), actúa de manera eficaz en esta población, con una acción rápida en 15–20 minutos (43).

Entre sus efectos adversos se encuentran la coloración anaranjada de secreciones, intolerancia gastrointestinal, artralgias, síndrome gripal, hepatitis (1%) y nefritis intersticial (44).

Finalmente, existe una población bacilar persistente o totalmente latente, que carece de actividad metabólica. Esta es responsable de recaídas, especialmente en pacientes con inmunodeficiencia severa, ya que los fármacos tienen escasa o nula acción sobre ella (43).

El esquema terapéutico estándar es 2HRZ/4HR (43); sin embargo, en Ecuador se ha evidenciado una alta tasa de resistencia a la isoniacida. Por ello, según la Guía de Práctica Clínica 2024, se recomienda añadir un cuarto fármaco, ETAMBUTOL (E). Este medicamento puede provocar neuritis óptica y alteraciones en la percepción de los colores. De esta manera, el esquema de primera línea para tuberculosis pulmonar sensible es 2HRZE/4HR, administrado diariamente durante seis meses (44).

En pacientes con coinfección TB/VIH, se recomienda el mismo esquema terapéutico (2HRZE/4HR) durante seis meses. No obstante, se modifica el inicio de la terapia antirretroviral (TARV), la cual debe iniciarse dos semanas después del comienzo del tratamiento antituberculoso. Una excepción es la tuberculosis meníngea, en la que se recomienda iniciar la TARV entre 4 y 8 semanas posteriores (44).

Finalmente, la cirugía pulmonar puede considerarse como una alternativa en casos seleccionados, con el objetivo de reducir el tejido pulmonar dañado y la carga bacteriana, lo que contribuye a mejorar los resultados clínicos (44).

9. COINFECCIONES DE LAS TUBERCULOSIS

a. DEFINICIÓN

La coexistencia de dos o más infecciones de manera simultánea puede aumentar tanto la gravedad como la duración de una o ambas enfermedades (29). La coinfección abarca la

afectación pulmonar simultánea por *Mycobacterium tuberculosis* y *Aspergillus* u otros microorganismos que colonicen en el huésped, lo que genera complicaciones más severas.

b. AGENTES TRASENDENTES

La coinfección en pacientes con tuberculosis pulmonar constituye una entidad clínica relevante, especialmente en aquellos con daño estructural pulmonar previo o estados de inmunosupresión. Diversos microorganismos pueden coexistir con *Mycobacterium tuberculosis*, lo que complica el diagnóstico y el manejo terapéutico.

Entre los agentes más frecuentemente implicados destacan los hongos del género *Aspergillus*, particularmente *Aspergillus fumigatus*, el cual se asocia con el desarrollo de aspergilosis pulmonar crónica en pacientes con cavitaciones residuales secundarias a tuberculosis. Esta coinfección puede simular recaídas de la enfermedad, debido a la superposición de manifestaciones clínicas como tos crónica, hemoptisis y pérdida de peso (45,46).

En cuanto a las bacterias, se han descrito coinfecciones con patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae*, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, hospitalización prolongada o comorbilidades asociadas. Estas infecciones pueden contribuir al deterioro clínico y aumentar la morbimortalidad (47).

Asimismo, las micobacterias no tuberculosas, como *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium kansasii*, pueden coexistir con la tuberculosis o presentarse como infecciones concomitantes, lo que representa un desafío diagnóstico debido a la similitud clínica y radiológica entre ambas entidades (48).

Por otro lado, la coinfección con VIH constituye uno de los principales factores que favorecen la aparición de infecciones oportunistas en pacientes con tuberculosis, debido al compromiso de la inmunidad celular. Esta condición incrementa el riesgo tanto de progresión de la enfermedad como de coinfecciones pulmonares adicionales (47,49).

En conjunto, la presencia de coinfecciones en pacientes con tuberculosis pulmonar refleja la complejidad de esta enfermedad y resalta la importancia de un abordaje diagnóstico integral que permita identificar de manera oportuna los diferentes patógenos involucrados.

CAPITULO 4: METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura basada en el análisis de casos clínicos reportados sobre coinfección por tuberculosis pulmonar, aspergilosis pulmonar y otros microorganismos. Este diseño permite integrar evidencia clínica detallada proveniente de reportes individuales, facilitando la identificación de patrones clínicos, diagnósticos y terapéuticos en contextos de alta heterogeneidad.

FUENTES DE INFORMACIÓN Y BASES DE DATOS

La búsqueda bibliográfica se realizó en tres bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus y Google Scholar, sin restricción geográfica. Estas bases de datos fueron seleccionadas por su amplia cobertura y relevancia en la literatura biomédica, lo que permite acceder a información actualizada y de calidad científica.

Tabla 2: Fuentes de información

Bases de datos	Términos MeSH	# de artículos encontrados
Pubmed	((("Tuberculosis, Pulmonary"[Mesh]) AND "Pulmonary Aspergillosis"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type])	30
Scopus	(tuberculosis , AND pulmonary AND pulmonary AND aspergillosis AND case AND reports) AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Case Report")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU"))	173
Google Scholar	Tuberculosis pulmonar AND Aspergillosis pulmonar AND Case Report OR free OR Tuberculosis OR Pulmonary OR Pulmonary OR Aspergillosis OR	29

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

PREGUNTA PICO

“¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, las características demográficas, los métodos diagnósticos, el tratamiento y la mortalidad en adultos mayores de 18 años con coinfección de tuberculosis, aspergilosis y otros patógenos pulmonares?”

P (Población): Humanos, Adultos mayores de 18 años

I (Intervención): Diagnóstico de coinfección de tuberculosis, aspergilosis y otros patógenos pulmonares

C (Comparación): Epidemiología, signos y síntomas, exámenes diagnósticos y tratamiento

O (Outcome): Prevalencia, factores de riesgo, mortalidad, curación

La estrategia de búsqueda incluyó términos MeSH y palabras clave combinadas mediante operadores booleanos, tales como: “tuberculosis”, “pulmonary tuberculosis”, “Aspergillosis”, “pulmonary Aspergillosis”, “coinfection”, “case report” y “case series”.

Se establecieron limitaciones en cuanto al periodo de publicación, edad de los pacientes, condiciones específicas como el embarazo, tipo de estudio, idioma (inglés y español), así como la accesibilidad y gratuidad del texto completo.

La combinación de términos controlados (MeSH) y palabras clave libres permitió maximizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda, reduciendo la probabilidad de omitir estudios relevantes.

Tabla 3: Diccionario de términos de búsqueda (Estrategia MeSH)

Tabla 3: Diccionario de Términos de Búsqueda (Estrategia MeSH)			
Elemento	Términos MeSH (inglés)	Términos DeCS (español)	Términos Libres (Keywords)
P (Problema)	Tuberculosis, Pulmonary Pulmonary Aspergillosis	Tuberculosis Pulmonar	Tuberculosis pulmonar,

	Case Reports [Publication Type]	Aspergilosis Pulmonar	aspergilosis pulmonar, coinfección, clínica, síntomas, diagnóstico, tratamiento
I (Instrumento)	Case Reports	Reportes de casos	Reportes de casos
C (Comparación)		No aplica	
O (Resultado)	Antituberculosis regimens, antifungal regimens, drug interactions	Esquemas antituberculosos, esquemas antifúngicos, interacción de fármacos	Dosis, duración, interacción, resolución

Autores: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar mediante pruebas de laboratorio.
- Artículos publicados en idioma inglés y español.
- Reportes y series de casos clínicos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos sin acceso a texto completo o con acceso restringido (de pago).
- Pacientes sin diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- Pacientes sin coinfección documentada.
- Mujeres embarazadas.

SCREENING Y DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA

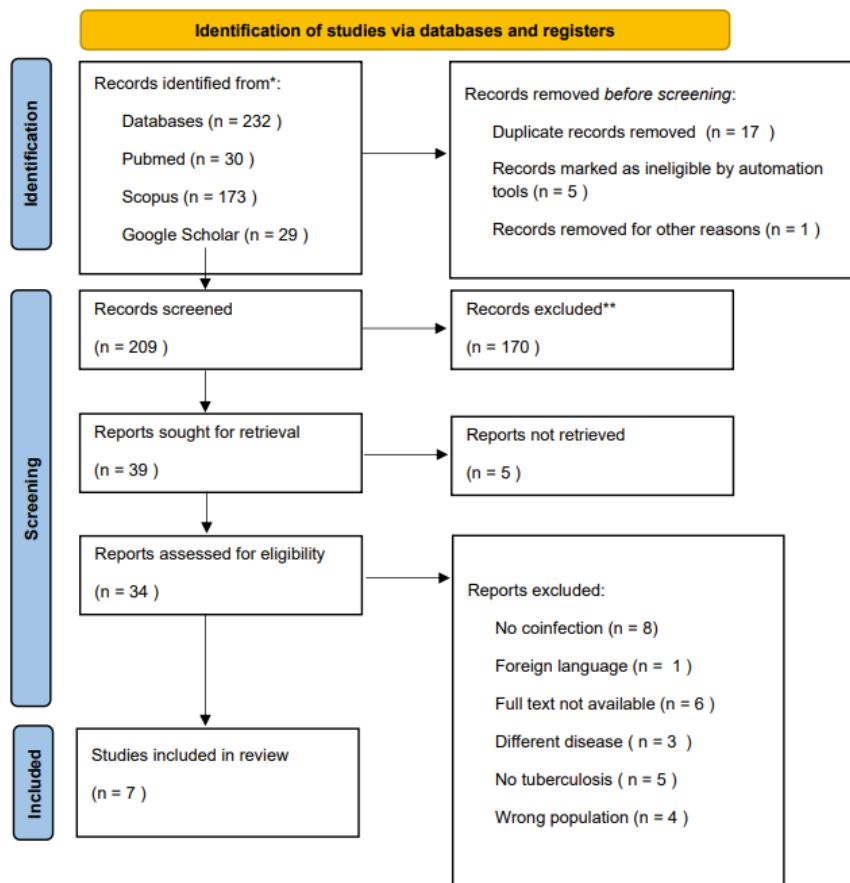
El proceso de selección de estudios se llevó a cabo siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. Inicialmente, se realizó la identificación de artículos en las bases de datos seleccionadas, seguida de la eliminación de duplicados. Posteriormente, se efectuó la revisión

de títulos y resúmenes, y finalmente la evaluación de los textos completos para determinar su elegibilidad conforme a los criterios previamente establecidos.

Este proceso sistemático garantiza la transparencia en la selección de estudios y minimiza el riesgo de sesgo de selección.

Figura 2 Diagrama de flujo PRISMA

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS PARA EL ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos obtenidos se organizaron en tablas mediante Microsoft Excel, lo que permitió su adecuada sistematización, identificación y clasificación. Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de las variables, considerando frecuencias y porcentajes, debido a la heterogeneidad de los casos clínicos incluidos.

Dado el reducido tamaño muestral ($n=7$), no se aplicaron pruebas estadísticas inferenciales, priorizándose un enfoque descriptivo orientado a la caracterización de los casos.

TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El estudio corresponde a una revisión sistemática rápida, en la cual la evidencia recopilada se presenta de forma descriptiva. Se realizó la selección de los estudios siguiendo la metodología PRISMA, considerando reportes y series de casos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, para posteriormente someterlos a una revisión detallada y extraer la información necesaria para el cumplimiento de los objetivos de la investigación.

Este tipo de diseño permite una síntesis ágil de la evidencia disponible, siendo especialmente útil en áreas donde la información es limitada o emergente, como en el caso de las coinfecciones pulmonares.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de la información se realizó mediante un proceso sistemático y estructurado, basado en la identificación y selección de artículos científicos obtenidos de las bases de datos previamente descritas. Inicialmente, los registros fueron organizados en una matriz elaborada en Microsoft Excel, lo que permitió su adecuada sistematización y control preliminar. Posteriormente, los estudios incluidos fueron sometidos a una revisión exhaustiva del texto completo, con el fin de extraer información relevante para el cumplimiento de los objetivos de la investigación.

Para cada artículo seleccionado, se procedió a la extracción de datos mediante una matriz estructurada, en la cual se registraron variables como datos demográficos (edad, sexo, país), factores de riesgo, comorbilidades, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, tipo de coinfección, tratamiento instaurado y evolución clínica. La recolección de datos se realizó de manera estandarizada, garantizando la homogeneidad en el registro de la información y minimizando posibles sesgos durante el proceso de extracción. Asimismo, se priorizó la inclusión de datos clínicos completos y verificables, asegurando la calidad y consistencia de la información analizada.

El proceso de selección se llevó a cabo en varias etapas secuenciales (al menos tres), que permitieron depurar la información hasta alcanzar la muestra final de estudios incluidos. En una primera etapa, se realizó la identificación de los artículos mediante la búsqueda en bases de datos, seguida de la eliminación de registros duplicados. En una segunda etapa, se efectuó la revisión de títulos y resúmenes, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Finalmente, en una tercera etapa, se realizó la lectura completa de los artículos seleccionados para determinar su elegibilidad definitiva.

La aplicación progresiva de los criterios de inclusión y exclusión en cada etapa permitió reducir el sesgo de selección y asegurar la pertinencia y calidad de los estudios incluidos. Este proceso por fases favoreció la transparencia metodológica y la reproducibilidad del estudio. Finalmente, los datos fueron organizados y depurados para su posterior análisis descriptivo, lo que permitió una adecuada interpretación de los hallazgos. Este procedimiento facilitó la trazabilidad de la información, permitiendo identificar claramente el flujo de selección de estudios en concordancia con las recomendaciones metodológicas de revisiones sistemáticas.

CAPITULO 5: CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE GÉNERO

Este estudio es una revisión sistemática que se basa en la recopilación y análisis de casos clínicos que han sido publicados en la literatura científica previamente, por lo cual no se genera una intervención directa sobre seres humanos, ni el acceso a datos personales identificables, por lo que los principios bioéticos fundamentales de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia (44), se respetaran en este estudio, además de que se aseguró la adecuada citación de fuentes y el respeto a la propiedad intelectual.

Tomando en cuenta que se pueden presentar diferencias en la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento entre los hombres y mujeres, particularmente en enfermedades como la tuberculosis y la infección por VIH, además de la influencia por determinantes sociales, económicos y culturales, por lo cual se promueve un enfoque equitativo tanto en la redacción como en la interpretación de los resultados, evitando sesgos de género y resaltando la importancia de considerar resaltando la importancia de considerar estas diferencias en futuras investigaciones y en la práctica clínica.

CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD

Aunque la revisión sistemática se basa en estudios previos y datos ya publicados. No se divulgará información que pueda identificar a los participantes de los estudios, ni en el texto ni en los resultados o discusiones.

APROBACIÓN ÉTICA

SESGOS Y CONFLICTOS DE INTERES

El equipo de investigación evaluará y declarará cualquier posible conflicto de interés que pudiera influir en la interpretación de los resultados. Con el fin de minimizar sesgos, se llevará a cabo una selección objetiva y crítica de los reportes de casos, basada en una metodología previamente establecida.

TRANSPARENCIA Y REPRODUCIBILIDAD

La presente revisión sistemática se desarrolló bajo los principios de transparencia y reproducibilidad, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. Se definieron de manera anticipada la estrategia de búsqueda y los criterios de selección, los cuales fueron aplicados sistemáticamente. Asimismo, se documentaron los procesos de extracción y análisis de datos, garantizando la replicabilidad del estudio.

INTEGRIDAD CIENTÍFICA Y HONESTIDAD

Se asegura el cumplimiento de los principios de integridad científica mediante la adecuada citación de las fuentes y la prevención del plagio. Además, se establece el compromiso de no manipular, omitir o distorsionar la información con el fin de ajustarla a los resultados esperados. Se respetarán los principios de originalidad, veracidad y rigurosidad en todo el proceso investigativo.

RESPONSABILIDAD DE LA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados se comunicarán de manera responsable, clara, objetiva y precisa, evitando sesgos e interpretaciones erróneas. Se garantizará la fidelidad a los datos originales y el reconocimiento adecuado de las fuentes, en concordancia con los principios de integridad científica. Además, se procurará que la información sea accesible y comprensible para la comunidad científica y otros actores interesados.

RESPECTO A LAS POBLACIONES ESTUDIADAS

La información será presentada con sensibilidad y respeto, evitando la estigmatización o generalización de las poblaciones estudiadas, especialmente aquellas en situación de vulnerabilidad. El propósito es contribuir con evidencia que favorezca el bienestar y beneficio de los grupos más afectados por las patologías analizadas. Se garantizará la confidencialidad de los datos reportados en los casos clínicos, respetando los principios éticos internacionales en investigación en salud.

CAPITULO 6: LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La presente revisión sistemática presenta algunas limitaciones propias de los casos clínicos utilizados en el estudio, sin embargo, esto no afecta la importancia de los resultados obtenidos.

En primer lugar, al basarse en reportes de casos clínicos, existe una limitada capacidad de generalización, aunque este tipo de estudios es útil para describir coinfecciones poco frecuentes como la asociación entre *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus spp.* y otros patógenos. Se reconoce un posible sesgo de publicación, ya que los casos más graves o poco comunes son los que se reportan con mayor frecuencia. A pesar de esto, estos casos permiten identificar características clínicas importantes.

También se encontró variabilidad en los métodos diagnósticos, incluyendo diferencias en el uso de pruebas microbiológicas, inmunológicas e histopatológicas, lo que dificulta la comparación directa entre los estudios. Sin embargo, esto refleja la práctica clínica en diferentes contextos.

Otra limitación es la dificultad para diferenciar entre colonización e infección activa por *Aspergillus spp.* en algunos casos, lo que podría influir en la clasificación de los pacientes., además, algunos reportes presentaron información incompleta, como falta de datos sobre comorbilidades, tratamiento o evolución clínica, lo que limita el análisis de ciertas variables.

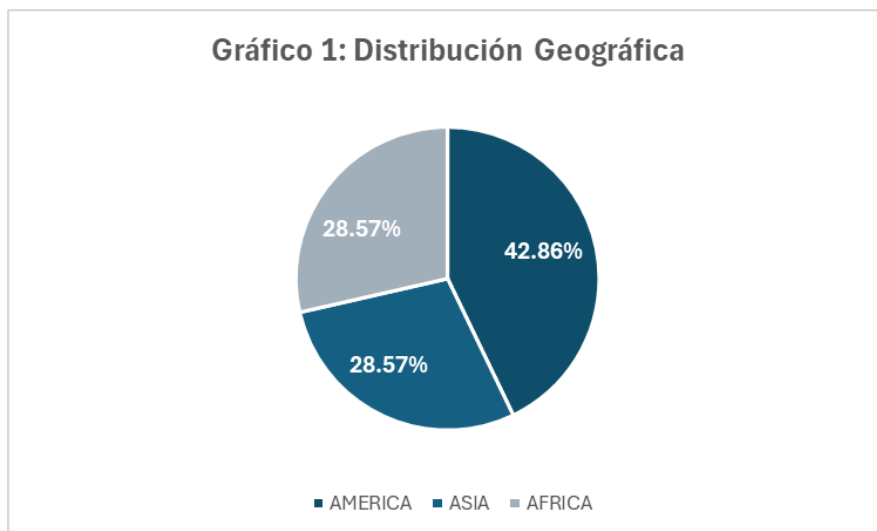
Para concluir, puede existir una limitación en la inclusión de estudios por idioma o bases de datos, aunque se realizó una búsqueda amplia para obtener la mayor cantidad de información posible. A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta información relevante sobre una coinfección poco frecuente y contribuye al conocimiento y manejo clínico de estas enfermedades.

CAPITULO 7: RESULTADOS

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La distribución geográfica de los casos de tuberculosis pulmonar asociada a otros patógenos, reportados en los artículos incluidos en este estudio, muestra una mayor representación en países de América (México, Brasil y Nicaragua), con un 42,86% (n=3). Le siguen Asia (India y Bangladesh) y África (Nigeria y Etiopía), cada una con un 28,57% (n=2). No obstante, es importante señalar que la población analizada corresponde únicamente a 7 individuos, lo que limita la generalización de los resultados.

Gráfico 1: Distribución geográfica

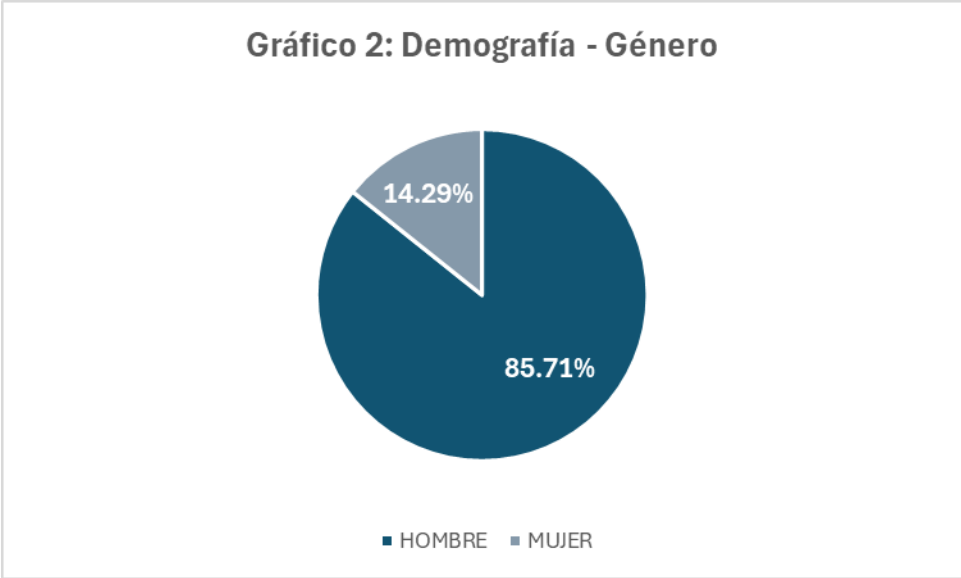


Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

DEMOGRAFÍA

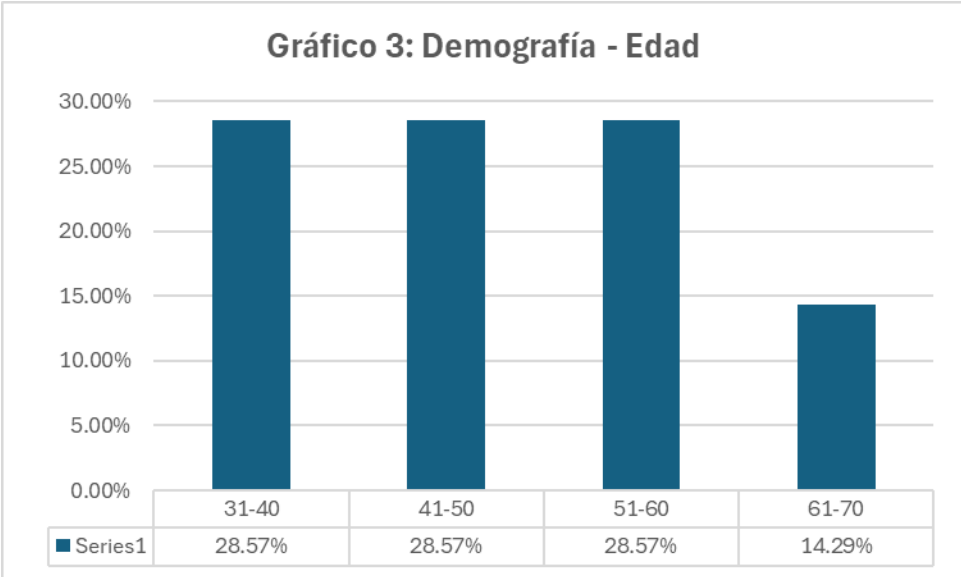
En este estudio se incluyó un total de siete reportes de casos de coinfecciones pulmonares asociadas a tuberculosis, observándose predominio del sexo masculino con 85,71% (n=6), a diferencia del sexo femenino 14,29% (n=1). Por otro lado, la distribución etaria, se concentró entre los 31 y 60 años con un 85.71% (n=6), distribuyéndose de la siguiente manera: 31-40 años 28,57% (n=2), 41-50 años 28,57% (n=2) y 51-60 28,57% (n=2), mientras que solo uno paciente se encontraba en el rango de edad 61-70 representando el 14.29% (n=1) de la población, lo que sugiere una mayor frecuencia de presentación en adultos en edad media.

Gráfico 2: Demografía – Género



Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

Gráfico 3: Demografía – Edad



Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

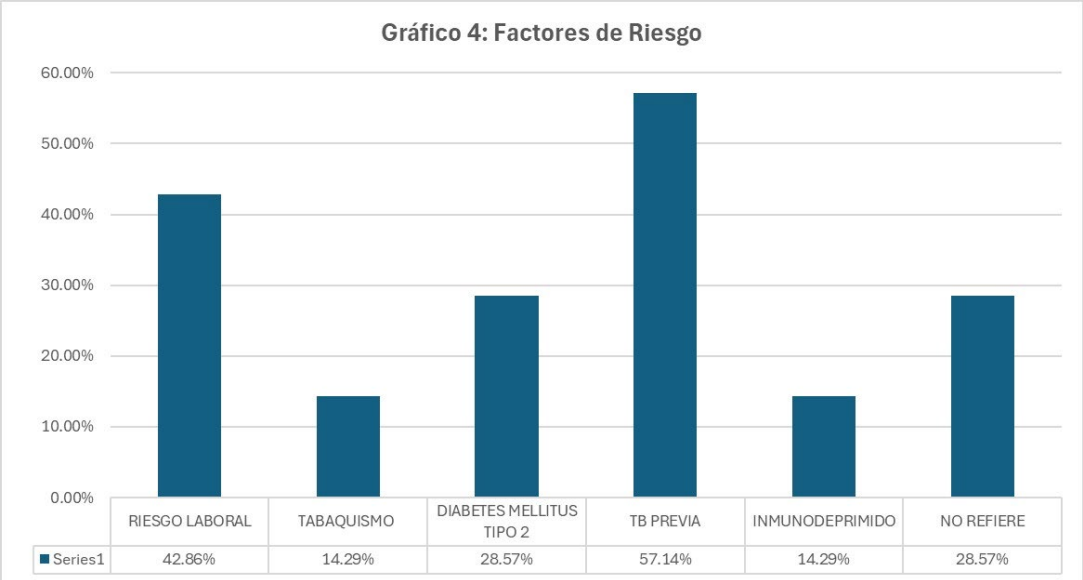
FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo predisponen a los individuos tanto al contagio como al desarrollo de tuberculosis pulmonar, pudiendo coexistir más de uno en un mismo paciente. En el presente análisis, el antecedente de tuberculosis pulmonar previa se identificó como el principal factor, con un 57,14% (n=4) (es esencial recalcar que 4 de los 7 pacientes presentaron tb pulmonar

representando un porcentaje del 57,14%), seguido del riesgo laboral con un 42,86% (n=3). Dentro de este último, se observaron actividades relacionadas con la agricultura en un 66,6% (n=2) y con el ámbito de la medicina en un 33,3% (n=1).

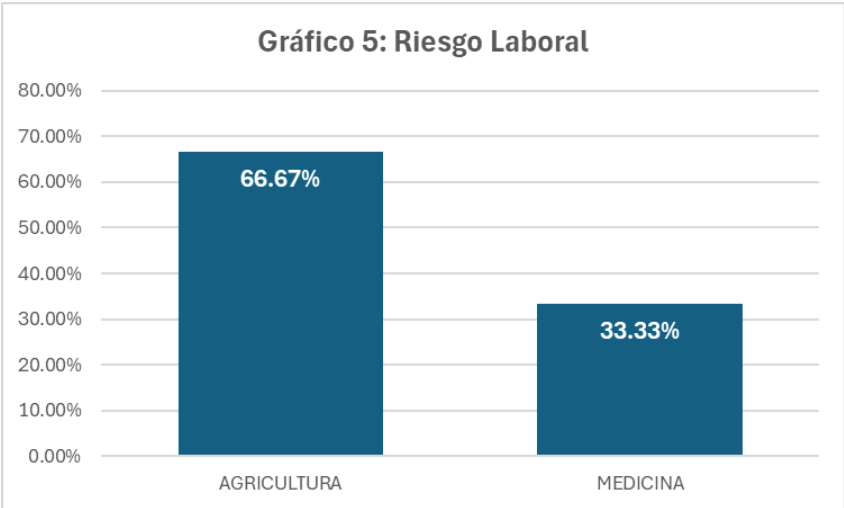
Seguido, se presentaron la DM2 y la ausencia de factores de riesgo con un 28,57% (n=2) respectivamente; otros factores, como tabaquismo e inmunodepresión se presentaron cada uno en un 14,29% (n=1).

Gráfico 4: Factores de Riesgo



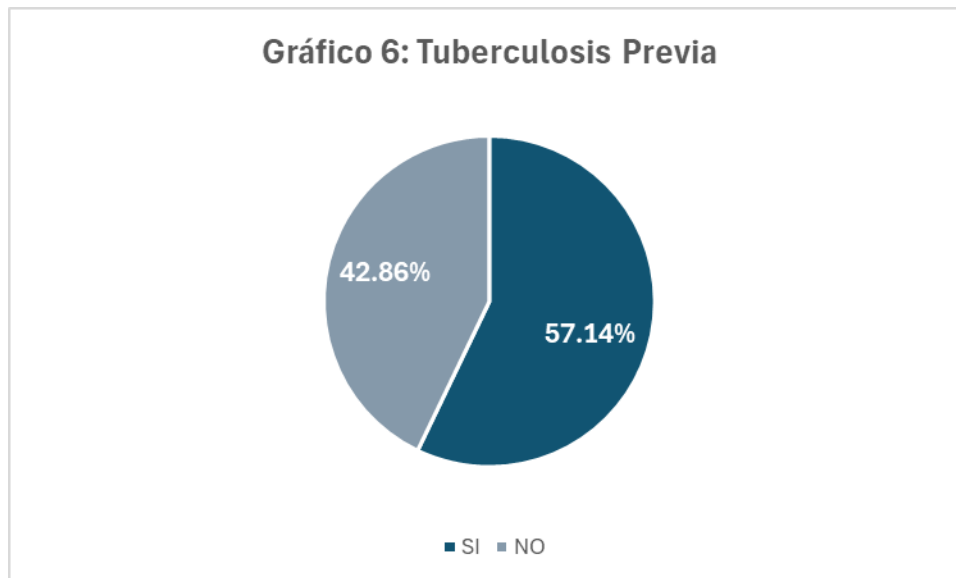
Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

Gráfico 5: Riesgo laboral



Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

Gráfico 6: Tuberculosis Previa



Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

COMORBILIDADES

En relación con las comorbilidades, uno de los aspectos más relevantes identificados en esta revisión fue la presencia de condiciones preexistentes en los pacientes con coinfecciones pulmonares asociadas a tuberculosis. De los siete casos incluidos en el estudio, el 28,57% (n = 2) no presentó antecedentes patológicos de importancia. En contraste, la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2, con el mismo porcentaje (28,57%; n = 2). Las demás condiciones reportadas (cáncer, virus de inmunodeficiencia humana, hipertensión arterial, rinitis alérgica, asma y anemia) se presentaron de manera individual en el 14,29% de los casos (n = 1).

En cuanto a la coexistencia de múltiples comorbilidades, se identificó que un paciente presentó tres enfermedades de base (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y anemia), mientras que otro caso reportó dos condiciones concomitantes (asma y rinitis alérgica). Los tres pacientes restantes presentaron únicamente una comorbilidad al momento del diagnóstico de la coinfección pulmonar. En conjunto, estos hallazgos, ilustrados en la figura, evidencian la heterogeneidad clínica de los pacientes incluidos.

Tabla 4: Comorbilidades

	Cáncer	VIH	DM2	HTA	Rinitis Alérgica	Asma	Anemia	No Refiere
1	1							
2		1						
3								1
4			1	1			1	
5								1
6					1	1		
7			1					
Total	1	1	2	1	1	1	1	2
%	14.29%	14.29%	28.57%	14.29%	14.29%	14.29%	14.29%	28.57%

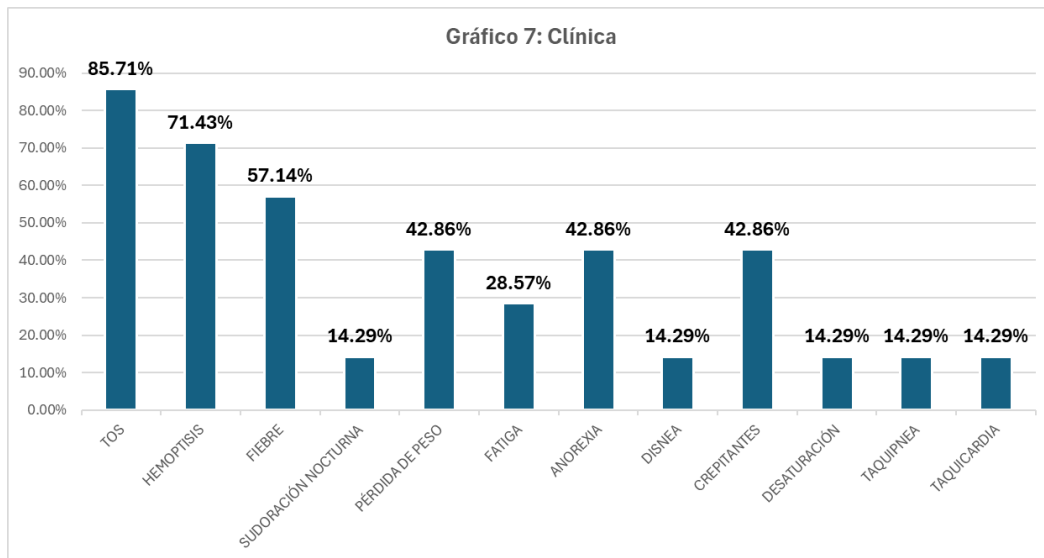
Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS

Dentro de los signos y síntomas clínicos de la coinfección de tuberculosis pulmonar con aspergilosis pulmonar y otros patógenos, se identificó la presencia de múltiples manifestaciones por paciente. Por ello, el análisis se realizó en función de la frecuencia de los síntomas y no por individuo. En este contexto, se observó que el 85,71% (n=6) de los pacientes presentó tos, siendo este el síntoma predominante, seguido de hemoptisis con el 71,43% (n=5) y fiebre con el 57,14% (n=4).

Asimismo, la pérdida de peso, anorexia y la presencia de crepitantes pulmonares se reportaron en el 42,86% (n=3) de los casos cada uno, mientras que la fatiga se presentó en el 28,57% (n=2). Finalmente, síntomas respiratorios como disnea y taquipnea, así como la taquicardia, se evidenciaron en el 14,29% (n=1) de los pacientes.

Gráfico 7: Clínica



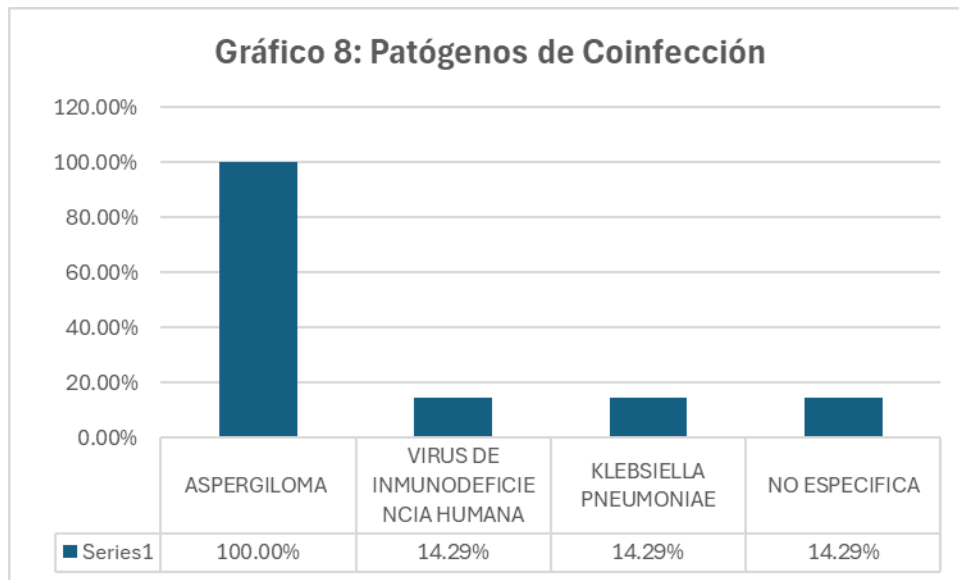
Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

PATÓGENOS

Dentro de este estudio las coinfecciones pulmonares asociadas a tuberculosis pulmonar se encuentran ciertos patógenos relevantes que se describen en los casos clínicos. Se evidenció un predominio por *Aspergillus*, manifestadas clínicamente como aspergiloma en el 100% de los casos analizados ($n = 7$), resaltando su importancia como coinfección pulmonar en pacientes con tuberculosis.

En cuanto a otros agentes identificados, se encontró el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y *Klebsiella pneumoniae* reportados de manera individual en un caso cada uno, 14,29% ($n = 1$), respectivamente. Finalmente, no fue posible identificar el agente etiológico responsable de la coinfección en un 14,29% ($n = 1$) de los casos.

Gráfico 8: Patógenos de coinfección



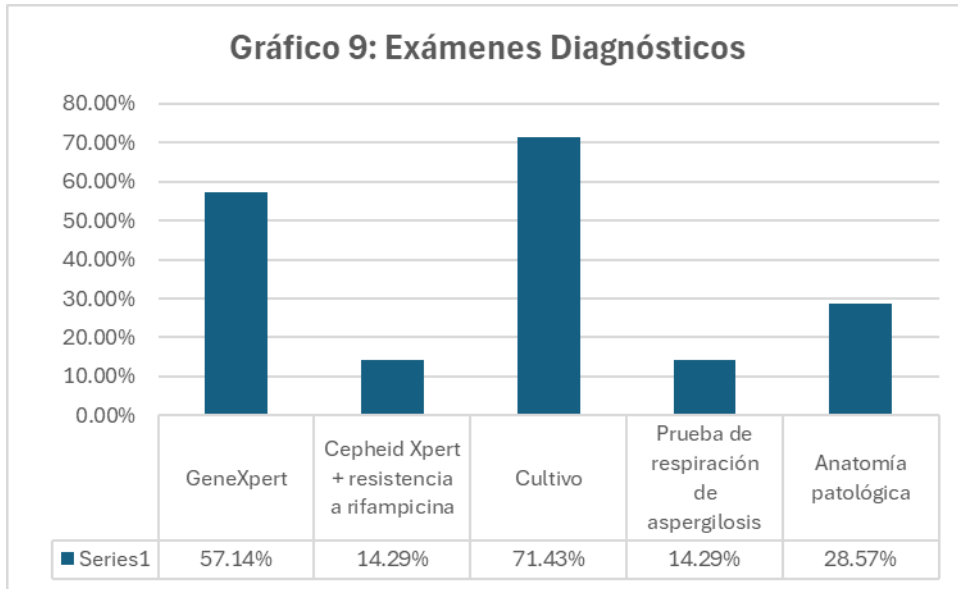
Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico, se evidenció una amplia variedad de pruebas diagnósticas y complementarias, solicitadas con criterio clínico. Es importante señalar que el primer análisis se basa en las pruebas realizadas, sin considerar si estas fueron las utilizadas para confirmar el diagnóstico.

En el caso de la tuberculosis, la prueba más solicitada fue el cultivo microbiológico, presente en el 71,43% (n=5) de los casos, seguido de pruebas moleculares como GeneXpert y estudios de tejidos mediante anatomía patológica, cada uno con un 28,57% (n=2). La prueba Xpert MTB/RIF (detección de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a rifampicina) se utilizó en el 14,29% (n=1). Por otro lado, para el diagnóstico de aspergilosis, se emplearon pruebas serológicas y la determinación de galactomanano, cada una representando el 14,29% (n=1).

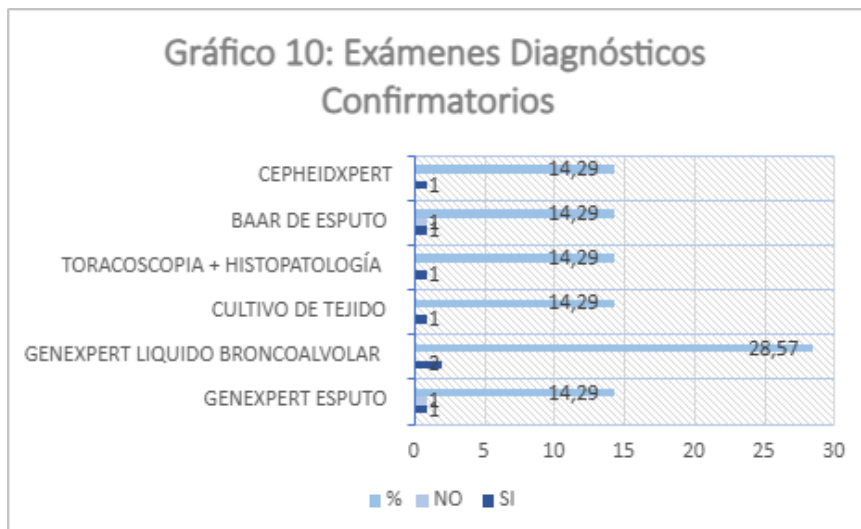
Gráfico 9: Exámenes diagnósticos



Elaborado por: Ariadna Dávila y María Isabel Vega

En un segundo análisis, enfocado en la eficacia de los métodos diagnósticos, se observó que cada paciente requirió un enfoque diferente para confirmar el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Llama la atención que, en el 28,57% (n=2) de los casos, a pesar de haberse realizado pruebas iniciales confirmatorias (una mediante GeneXpert en esputo y otra mediante baciloscopia de esputo [BAAR]) con resultados negativos, fue necesario recurrir a una segunda prueba mediante GeneXpert en líquido broncoalveolar para establecer el diagnóstico. El resto de los métodos utilizados, como GeneXpert en esputo, cultivo de tejido, toracoscopia con estudio histopatológico, BAAR de esputo y Cepheid Xpert, representaron cada uno el 14,29% (n=1).

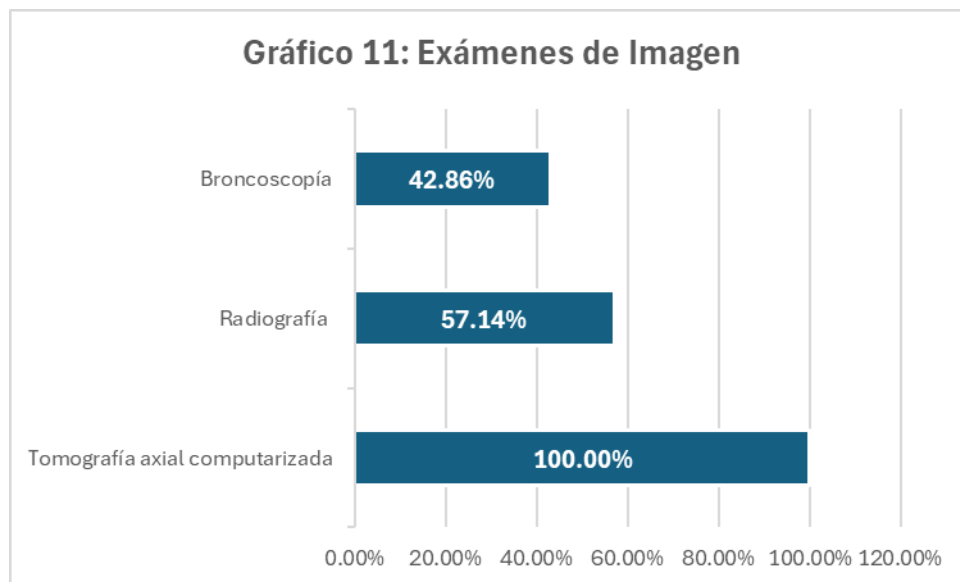
Gráfico 10: Exámenes Diagnósticos Confirmatorios



Además de los estudios previamente mencionados, en todos los casos incluidos en esta revisión se emplearon métodos de imagen como parte del abordaje diagnóstico. La tomografía axial computarizada (TAC) fue el estudio más utilizado, presente en el 100% de los casos ($n = 7$), constituyéndose como una herramienta clave para la evaluación del compromiso pulmonar y el diagnóstico diferencial. En segundo lugar, la radiografía de tórax fue utilizada en el 57,14% de los casos ($n = 4$), aportando información inicial relevante en la valoración de los pacientes.

Por otro lado, la broncoscopia, fue empleada en el 42,86% de los casos ($n = 3$), principalmente como herramienta complementaria para la obtención de muestras y evaluación directa de la vía aérea. En conjunto, estos hallazgos evidencian la importancia de un enfoque multimodal que combine estudios de imagen y procedimientos invasivos para lograr un diagnóstico más preciso en pacientes con coinfecciones pulmonares.

Gráfico 11: Exámenes de Imagen



TRATAMIENTO

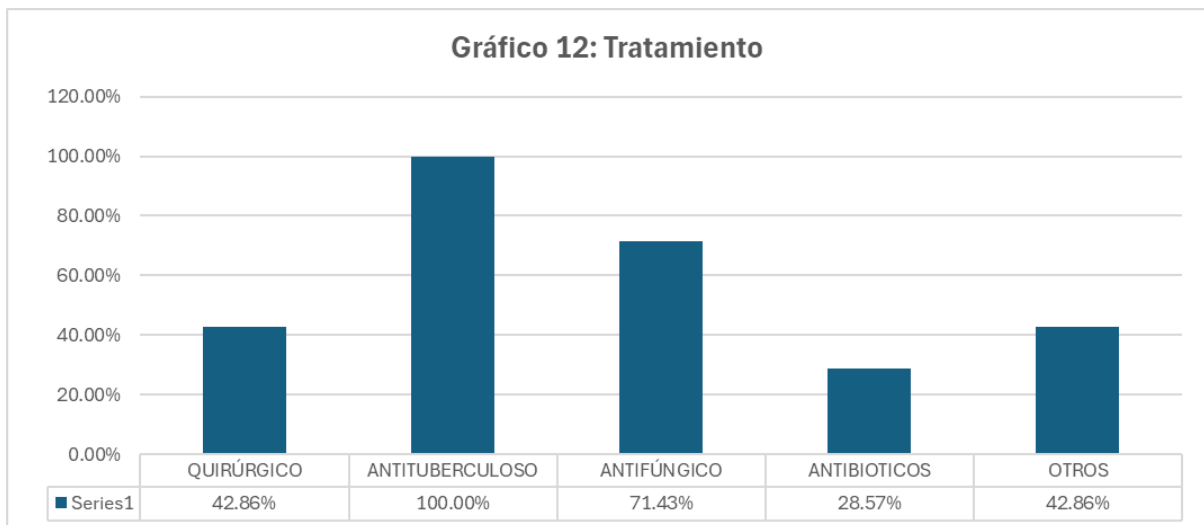
El tratamiento para cada paciente es individualizado, dentro de los casos clínicos hemos podido determinar, que si bien el 100% ($n=7$) de los pacientes presentaron un tratamiento antituberculoso, solo el 71,43% ($n=5$) recibieron un tratamiento antifúngico. En 4 artículos

estudiados no se especifica el esquema antituberculoso utilizado y en escasas ocasiones se menciona si los pacientes presentaron tuberculosis sensible o resistente a rifampicina.

Por otro lado, encontramos la resolución quirúrgica que representa al 42,86% (n=3) de pacientes en los cuales entra lobectomía, segmentectomía toracoscópica, Oclusión vascular mediante embolización con espirales, respectivamente.

Finalmente, en el caso de coinfecciones con otras bacterias, se utilizaron esquemas antibióticos simultáneamente con el esquema antituberculoso, representando el 42,86% (n=3) de los casos, al igual de otros medicamentos como TARV, piridoxina, y corticoides, que se utilizaron de acuerdo con las patologías que presentaban los pacientes como VIH y aspergilosis laríngea.

Gráfico 12: Tratamiento



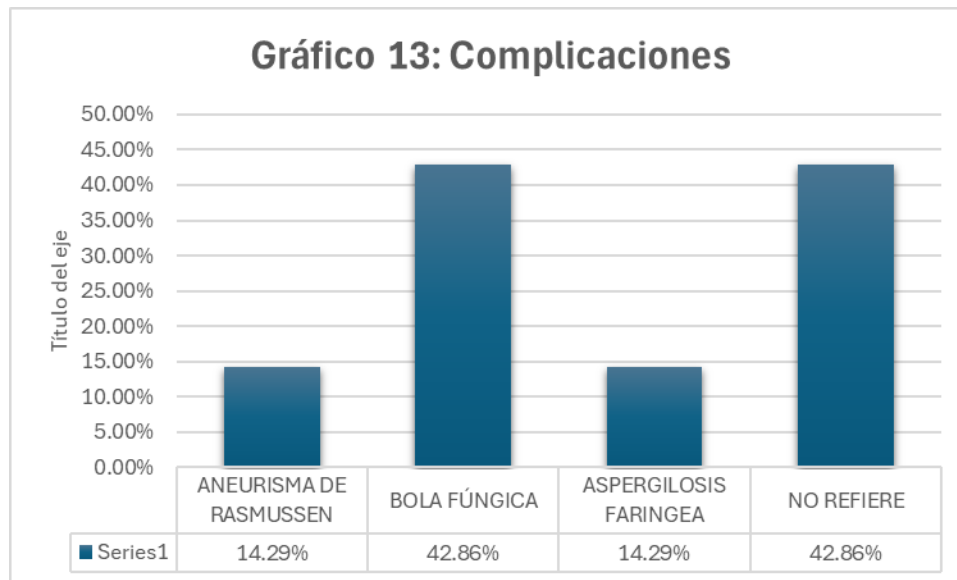
Elaborado por Ariadna Dávila y María Isabel Vega

COMPLICACIONES

Dado que los casos clínicos reportados nos reportan información sobre los seguimientos, el análisis se basa en las complicaciones existentes reportadas durante la coinfección activa y reporte del caso, mas no complicaciones a futuro después del tratamiento.

Podemos evidenciar la presencia de complicaciones de la tuberculosis previa a los casos actuales en los que encontramos el 42,86% (n= 3), no refieren complicaciones, mientras que complicaciones como la bola fúngica se presentó en 42,86% (n= 3); tomando en cuenta que estas complicaciones pueden darse simultáneas en cada paciente podemos determinar que el 14,29% (n=1) presenta otras complicaciones como aneurisma de rasmussen o aspergilosis faríngea respectivamente.

Gráfico 13: Complicaciones

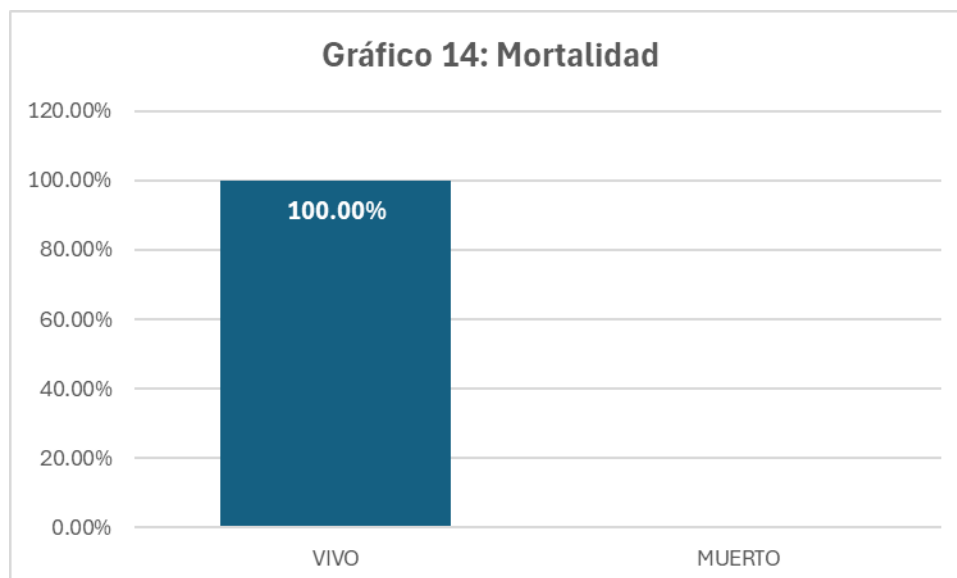


Elaborado por Ariadna Dávila y María Isabel Vega

PRONÓSTICO Y DESENLACE

Según lo informado en los casos clínicos incluidos en la presente revisión, el 100% (n= 7) de los pacientes egresaron de los establecimientos de salud en los que fueron tratados vivos y se mantuvieron en seguimiento, sin embargo, no se tiene información sobre su condición posterior a la culminación del tratamiento.

Gráfico 14: Mortalidad



CAPITULO 8: DISCUSIÓN

FACTOR TB PREVIA

Dentro del análisis realizado, se observa que, como factor de riesgo y antecedente personal relevante, el 57,14% (n=4) de los pacientes presentaron tuberculosis pulmonar previamente. Este hallazgo plantea la interrogante de si la presencia del hongo *Aspergillus* corresponde a una secuela de una infección previa o a una coinfección activa, considerando que este microorganismo estuvo presente en el 100% (n=7) de la población analizada en este estudio.

Se considera una secuela cuando se identifican características estructurales específicas en el pulmón, como la denominada “bola fúngica” o aspergiloma, la cual se forma por la colonización del hongo sobre cavidades residuales de una tuberculosis previamente tratada y curada.

Estas cavitaciones se originan durante la fase de proliferación bacteriana y se asocian a la infiltración del parénquima pulmonar (6), generando como consecuencia un microambiente pulmonar alterado, caracterizado por disfunción mucociliar —la cual favorece la retención de esporas en zonas de estasis, promoviendo la acumulación de moco, fibrina y detritos celulares—, proporcionando un sustrato adecuado para la persistencia y germinación de *Aspergillus* (50,51). Además, se observa hipoperfusión y alteración de la señalización de citocinas clave (TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-17 e IFN- γ) implicadas en la respuesta inmune antifúngica, lo que compromete la capacidad del huésped para eliminar el patógeno.

A esto se suma la secreción de gliotoxina por parte de *Aspergillus*, la cual inhibe la activación de macrófagos y neutrófilos, generando una respuesta inmune local ineficaz y favoreciendo la supervivencia del hongo (51,52).

De los pacientes que presentaron el antecedente de tuberculosis pulmonar (57,14% (n=4)), el 75% (n=3) desarrolló este tipo de lesión cavitaria colonizada, lo que permite establecer la presencia de aspergilosis pulmonar crónica como secuela de tuberculosis previa.

Este hallazgo es relevante, ya que las cavidades pulmonares residuales actúan como un nicho ecológico ideal para la colonización fúngica, favoreciendo la persistencia del hongo y el desarrollo de complicaciones a largo plazo.

Por otro lado, el 42,86% (n=3) de los pacientes no presentó antecedente de tuberculosis pulmonar, lo que sugiere la presencia de una coinfección, definida como la manifestación simultánea de ambos microorganismos en el mismo periodo clínico. Este escenario podría estar asociado a estados de inmunosupresión sistémica o a alteraciones estructurales pulmonares no relacionadas con tuberculosis, que facilitan la infección concomitante por ambos patógenos.

Finalmente, es importante mencionar que solo el 14,28% (n=1) de los pacientes con antecedente de tuberculosis no presentó evidencia de secuelas por aspergilosis pulmonar. Este dato sugiere que no todos los pacientes con tuberculosis previa desarrollan complicaciones fúngicas, lo que podría estar relacionado con factores individuales como la competencia del sistema inmunológico, la adherencia y eficacia del tratamiento antituberculoso, así como la extensión y localización del daño pulmonar residual.

ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR VS CONVENCIONAL

En relación con el diagnóstico, se han identificado diferentes métodos, tanto convencionales como moleculares. El cultivo microbiológico continúa siendo el estándar de referencia, con una especificidad del 100% y una sensibilidad que oscila entre el 70–90% en medios sólidos y 85–95% en medios líquidos (33). Esto justifica que, en los casos analizados, el 71,43% (n=5) de los servicios de salud hayan recurrido a este método para la confirmación diagnóstica.

Por otro lado, se encuentran técnicas como el GeneXpert en esputo, que presenta una especificidad del 95%, sensibilidad cercana al 90%, y la baciloscopia, con una especificidad mayor al 95% pero una sensibilidad más limitada (60–80%) (33). Estos métodos fueron particularmente relevantes en el análisis, ya que dos pacientes presentaron resultados negativos con estas pruebas iniciales, lo que obligó a recurrir a una prueba molecular (GeneXpert) en líquido broncoalveolar para confirmar el diagnóstico de tuberculosis activa.

Este hallazgo puede explicarse por diversas variables. La baciloscopia requiere una carga bacilar mínima de aproximadamente 5.000 a 10.000 bacilos/mL para obtener un resultado

positivo, lo que limita su utilidad en casos paucibacilares. En comparación, el GeneXpert es más sensible, aunque también depende de una carga mínima detectable, estimada en aproximadamente 130–131 unidades formadoras de colonias por mililitro de esputo (33).

Adicionalmente, la calidad y el origen de la muestra son determinantes en el rendimiento diagnóstico, ya que el esputo generalmente proviene de vías respiratorias proximales y puede no reflejar adecuadamente infecciones localizadas en regiones distales del pulmón (53). En este contexto, es importante considerar la presencia de *Aspergillus*, debido a que su colonización en el pulmón genera una modulación del microambiente pulmonar. Este proceso se caracteriza por una respuesta inmune antifúngica persistente, con activación sostenida de macrófagos alveolares y neutrófilos, lo que condiciona un estado de inflamación crónica (54,55).

Dicha activación mantenida de la inmunidad innata puede contribuir parcialmente a la contención de la replicación de *Mycobacterium tuberculosis*, limitando su proliferación y favoreciendo presentaciones paucibacilares, lo que dificulta su detección mediante métodos convencionales (56). Asimismo, la superposición clínica entre ambas infecciones puede enmascarar los síntomas típicos de la tuberculosis, retrasando su diagnóstico oportuno (57).

De tal manera, dentro de los resultados se pudo determinar que el 28,57% (n=2) de pacientes requirieron lavado broncoalveolar, debido a que la prueba previa tuvo un resultado negativo. Por lo tanto, el lavado broncoalveolar adquiere gran relevancia diagnóstica, ya que permite obtener muestras directamente del sitio afectado, incrementando la probabilidad de detección de *Mycobacterium tuberculosis*, lo cual es esencial para un tratamiento rápido y oportuno (58). Además, el uso de PCR tipo GeneXpert en líquido de lavado broncoalveolar presenta una sensibilidad aproximada del 70%–90% y una especificidad del 95%–98%, lo que lo convierte en una herramienta especialmente útil en escenarios de coinfección, donde la carga bacilar puede ser baja y dificultar la detección por métodos convencionales (59).

Esto resalta la necesidad de individualizar el enfoque diagnóstico, especialmente en pacientes con alta sospecha clínica y resultados iniciales negativos, integrando métodos convencionales y moleculares, así como la evaluación del contexto clínico e infeccioso del paciente, para evitar retrasos en el tratamiento y posibles complicaciones.

LA BRECHA DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Dentro del marco teórico se determinó que los regímenes específicos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis presentan diferencias entre Ecuador y otros contextos a nivel mundial. El esquema estándar recomendado es 2HRZ/4HR (43); sin embargo, en Ecuador se emplea el esquema 2HRZE/4HR, debido a la alta tasa de resistencia a la isoniacida. No obstante, en todos los estudios analizados en los que se menciona el tratamiento administrado, se utiliza este último esquema, considerándolo como antituberculoso de categoría I, además de que la Organización Mundial de la Salud recomienda un esquema similar como primera línea de tratamiento (60).

Esto evidencia una tendencia a estandarizar esquemas más robustos en contextos con alta resistencia, con el fin de mejorar la eficacia terapéutica y prevenir recaídas o fallas en el tratamiento.

Por otro lado, se encontró que al menos el 71,43% (n=5) de los pacientes recibió tratamiento antifúngico, mientras que el 28,57% (n=2) no lo recibió. Esta variabilidad podría estar relacionada con la presentación clínica, la disponibilidad de recursos o la falta de consenso terapéutico en coinfecciones.

En esta revisión sistemática se determinó que el 57,14% (n=4) de los artículos incluidos no especifica el esquema terapéutico completo del paciente, limitándose a mencionar la administración de tratamiento antituberculoso. A este grupo corresponden 28,57% (n=2) que no recibió tratamiento mencionado en el párrafo anterior. Bajo este contexto el artículo 1 no inicia terapia antifúngica en el paciente justificándose que en período perioperatorio solo se recomienda cuando existe riesgo o presencia de diseminación durante el procedimiento (61).

De igual manera, en el artículo 2 se menciona la ausencia de consenso respecto al tratamiento en pacientes sintomáticos, proponiendo como opción la resección quirúrgica del lóbulo afectado; sin embargo, esta intervención presenta una tasa significativa de morbimortalidad. También se describen alternativas como la embolización de la arteria bronquial y la administración sistémica y local de antifúngicos. No obstante, estas estrategias suelen ser paliativas y no curativas, por lo que los pacientes pueden presentar recurrencia de síntomas y requerir seguimiento prolongado.

Es importante considerar las interacciones farmacológicas, especialmente entre la rifampicina, que forma parte del esquema antituberculoso más utilizado y actúa como un potente inductor hepático, y los antifúngicos azólicos como el voriconazol y el itraconazol, empleados en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Esta interacción incrementa el metabolismo de los azoles, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, aumentando el riesgo de fracaso terapéutico.

Adicionalmente, esta combinación puede potenciar el riesgo de hepatotoxicidad, lo que obliga a una monitorización estricta de la función hepática durante el tratamiento combinado. En este estudio se evidenció que del 71,43% (n=5) de los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico, el 40% (n=2) utilizó voriconazol, el 40% (n=2) itraconazol y el 20% (n=1) fue manejado mediante embolización bronquial. En cuanto a los pacientes tratados con azoles (80%, n=4), el 20% (n=1) presentó hepatotoxicidad. Este hallazgo refuerza la importancia de evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento combinado, así como la necesidad de individualizar la terapia según las características clínicas del paciente.

Por lo tanto, si bien se ha logrado recopilar la mayoría de los estudios relacionados con el tratamiento antituberculoso y antifúngico, es fundamental realizar una adecuada verificación y análisis de los protocolos de manejo en pacientes con coinfección por tuberculosis y aspergilosis. Esto pone en evidencia la necesidad de desarrollar guías clínicas más específicas que orienten el manejo integral de esta coinfección, optimizando los resultados terapéuticos y reduciendo complicaciones.

IMPLICACIONES DEL RIESGO LABORAL

Los riesgos laborales constituyen un factor relevante que llama la atención dentro del 100% de los pacientes analizados, presentándose en el 42,86% (n=3). De estos, el 66,67% (n=2) se relaciona con actividades agrícolas y el 33,3% (n=1) con el ámbito de la medicina. Este hallazgo permite la consideración de una exposición simultánea a agentes ambientales, esporas fúngicas del género *Aspergillus* y agentes infecciosos institucionales como *Mycobacterium tuberculosis*, incrementando riesgo de coinfección o colonización secundaria (62,63)

En el primer caso, si bien en Ecuador aproximadamente 7,1 millones de personas (36,9% de la población total) habitan en zonas rurales (64), esta actividad no se considera un factor de riesgo biológico directo; sin embargo, se asocia a determinantes sociales y ambientales como condiciones económicas desfavorables, hacinamiento, ventilación limitada, acceso restringido a servicios de salud, inseguridad alimentaria, exposición a biomasa y migración laboral (25).

De igual manera, como parte de la actividad agrícola se presenta una exposición constante a materia orgánica en descomposición, suelo y polvo, que representan un reservorio natural para esporas de *aspergillus*. Como consecuencia existe una constante exposición a la inhalación de estas esporas, mismas que se depositan en el árbol respiratorio, generando inflamación constante especialmente en individuos que presentan alteraciones estructurales pulmonares, lo que facilita el proceso de colonización (62).

Estos factores contribuyen a un estado inflamatorio crónico y daño de las vías respiratorias, facilitando la susceptibilidad a infecciones como la tuberculosis pulmonar. Esta asociación respalda el concepto ampliamente descrito de que la tuberculosis es considerada “la enfermedad de la pobreza”.

Por otro lado, en relación con la profesión médica, en el artículo 6 se describe un caso en el que el paciente presentaba exposición ocupacional frecuente, caracterizada por contacto directo con individuos con tuberculosis activa. Este escenario se encuentra dentro del grupo de riesgo del personal de salud, en el cual aproximadamente entre el 20% y 30% pueden infectarse (34). A esto se suman otros factores determinantes como la ventilación inadecuada de los espacios hospitalarios, el uso incorrecto de medidas de bioseguridad y el estado inmunológico del individuo, los cuales incrementan significativamente el riesgo de transmisión (34).

En este contexto, la exposición institucional continua a aerosoles que contienen *Mycobacterium tuberculosis* incrementa la probabilidad de infección primaria o reinfección, especialmente en entornos con deficiente control de infecciones, lo que refuerza el papel del ambiente hospitalario como un foco importante de transmisión ocupacional (63).

Si bien en el presente análisis se identifican estas dos profesiones como factores de riesgo laboral, resulta fundamental realizar una evaluación más profunda e integral de los factores individuales, ambientales y sociales que contribuyen al desarrollo de tuberculosis pulmonar

activa. En este sentido, la coexistencia de exposición ambiental e institucional resalta la necesidad de fortalecer las estrategias de salud ocupacional, incluyendo medidas de protección respiratoria, control ambiental y vigilancia epidemiológica en poblaciones de riesgo, con el fin de reducir la incidencia de tuberculosis y complicaciones asociadas como la aspergilosis (62,63).

Asimismo, en pacientes con antecedente de tuberculosis previa, es imprescindible determinar la causa subyacente y los factores predisponentes que favorecieron su aparición, con el fin de mejorar las estrategias de prevención y control.

CAPITULO 9: CONCLUSIONES

- La presencia de antecedente de tuberculosis pulmonar en el 57,14% de los pacientes determina el mismo como un factor predisponente clave para el desarrollo de aspergilosis pulmonar, a manera de secuela. Las cavidades residuales post-tuberculosis se consideran como un nicho favorable para la colonización por *Aspergillus*, lo que explica la aparición de aspergiloma o también conocido como “bola fúngica” en una proporción significativa de los casos.
- La identificación de pacientes sin antecedente de tuberculosis sugiere que la coinfección puede presentarse de manera simultánea, posiblemente asociada a alteraciones inmunológicas, daño pulmonar previo no relacionado con TB u otras comorbilidades. Este hallazgo pone de manifiesto la complejidad fisiopatológica de esta entidad, así como la interacción de múltiples factores que influyen en su desarrollo, evolución clínica, diagnóstico y tratamiento. Asimismo, el compromiso sistémico generado por la respuesta del organismo frente a ambos patógenos favorece la aparición de lesiones pulmonares más extensas y de mayor severidad.
- Los métodos diagnósticos convencionales, como la baciloscopia, presenta limitaciones importantes, principalmente en contextos paucibacilares, lo que puede generar resultados falsos negativos. En este estudio, la necesidad de recurrir a pruebas moleculares en lavado broncoalveolar evidencia que el rendimiento diagnóstico depende en gran medida de la carga bacilar y la calidad de la muestra. En este contexto, el uso de herramientas como el GeneXpert en muestras obtenidas directamente del sitio de infección permite mejorar significativamente la sensibilidad diagnóstica.

Estos hallazgos resaltan la importancia de adoptar un enfoque diagnóstico individualizado y escalonado, especialmente en pacientes con alta sospecha clínica, en quienes, a pesar de resultados iniciales negativos, la evaluación clínica debe orientar la utilización de métodos con mayor sensibilidad y especificidad, con el fin de establecer un diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento de manera temprana.

- En relación con el tratamiento, en contextos como Ecuador se evidencia una tendencia hacia el uso de esquemas antituberculosos donde la resistencia a fármacos condiciona

el tratamiento. Sin embargo, se ha encontrado una brecha importante en el manejo de la coinfección TB–aspergilosis, demostrada en la variabilidad del uso de antifúngicos y en la falta de especificación de esquemas en varios estudios. Esta heterogeneidad limita la estandarización del tratamiento y pone en evidencia la ausencia de guías clínicas claras para esta condición.

- Las interacciones farmacológicas, especialmente entre Rifampicina y antifúngicos azólicos como Itraconazol y Voriconazol, representan un desafío terapéutico significativo, debido a la reducción de eficacia en el tratamiento antituberculoso y aumento de riesgos metabólicos como la hepatotoxicidad. Por lo que se resalta la necesidad de monitorización estricta y ajuste terapéutico individualizado, considerando el balance riesgo-beneficio en cada paciente.

- Los riesgos laborales identificados no pueden interpretarse de manera aislada, ya que el ser humano cuenta con varias determinantes (sociales, ambientales e institucionales). En el caso de agricultores, el riesgo se basa en las condiciones de vulnerabilidad social, a diferencia del personal de salud que se enfoca con exposiciones directas y posibles fallas en las medidas de control de infecciones. Esto refuerza la idea de que la tuberculosis es una enfermedad asociada a inequidades, más que a factores ocupacionales específicos.

- Finalmente, los hallazgos del presente estudio evidencian que la coinfección entre tuberculosis, aspergilosis y otros microorganismos es una condición subdiagnosticada, compleja y multifactorial, que requiere un enfoque integral que abarque aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y sociales. De tal manera, es necesario el desarrollo de guías clínicas y estudios que permitan optimizar el tratamiento y manejo individualizado de cada paciente, tomando como objetivo reducir la morbimortalidad asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Ecuador creció en 2.5 millones de personas entre 2010 y 2022 [Internet]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec>
2. Universidad de Buenos Aires. Mycobacterium [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar>
3. Nicolás Sánchez FJ, Merino Laborda MT, Espinel ML, Canela Cardona M. De tuberculosis a aspergiloma pulmonar: a propósito de un caso. *An Med Interna (Madrid)* [Internet]. 2004 May [citado 2024 Nov 11];21(5):53-54. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000500011&lng=es
4. Mohamed A, Obanda BA, Njeri HK, Mashedi OM, Ouko TT, Gatumwa EM, et al. Serological evidence of chronic pulmonary Aspergillosis in tuberculosis patients in Kenya. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 Oct 25;22(1):798. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07782-9>
5. Chabi ML, Goracci A, Roche N, Paugam A, Lupo A, Revel MP. Pulmonary Aspergillosis. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2015;96(5):435-442. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568415000625>
6. Arciniegas G M, Orozco J S, Jaramillo H S, Arciniegas Q W, Arciniegas G V. Aspergilosis pulmonar crónica en asociación con tuberculosis activa: reporte de un caso. *Rev Chil Enferm Respir* [Internet]. 2023 Dic [citado 2024 Nov 11];39(4):316-320. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482023000400316&lng=es
7. Lakew Z, Bati S, Mesele A, Bitew A. Co-infection of pulmonary tuberculosis with fungal pathogens. *Microbe* [Internet]. 2025;7:100332. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950194625001001>
8. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis [Internet]. Washington, D.C.: OPS; [citado 2024 Nov 11]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
9. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275324479>
10. Falcón Córdova DC, Carrasquel Herrera JC, Viteri Tigse KF, Velasco Molina HP, Sánchez Jaya LD. Tuberculosis en el mundo y en el Ecuador, en la actualidad (2021). *LATAM* [Internet]. 2023 Dic 13 [citado 2024 Nov 11];4(6):658. Disponible en: <https://latam.redilat.org/index.php/lt/article/view/1476>
11. Cioboata R, Balteanu MA, Osman A, Vlasceanu SG, Zlatian OM, Mitroi DM, et al. Coinfections in tuberculosis in low- and middle-income countries. *J Clin Med* [Internet]. 2025;14(7):2154. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/7/2154>

12. Hernández-Solís A, Quintana-Martínez A, Quintanar-Ramírez MI, Álvarez-Maldonado P, Reding-Bernal A. Tuberculosis extrapulmonar: un problema de salud pública. *Cir Cir* [Internet]. 2023 Feb [citado 2024 Nov 11];91(1):131-138. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2023000100131&lng=es
13. Ruíz Hernández I, Jenki Delgado D, Castro Junco I, Rodríguez Giralt OW, Méndez Fleitas L. Aspergillosis pulmonar. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2018 Jul-Ago [citado 2024 Nov 11];40(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2599/3847>
14. Bongomin F, Olum R, Kibone W, Namusoby M, Van Rhijn N, Denning DW. Prevalence of chronic pulmonary Aspergillosis along the continuum of pulmonary tuberculosis care: a protocol for a living systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2023 Dec 15;18(12):e0294634. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0294634>
15. Ministerio de Salud Pública del Paraguay. Guía nacional para el manejo de la tuberculosis. 16a ed. Asunción: MSPBS; 2025.
16. Ranzani OT, Pescarini JM, Martinez L, Garcia-Basteiro AL. Increasing tuberculosis burden in Latin America. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2021;6(3):e005639. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7993346/>
17. Pontificia Universidad Católica de Chile. Tuberculosis pulmonar [Internet]. 2021 Sep [citado 2024 Nov 11]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2021/09/V.-Tuberculosis-pulmonar.pdf>
18. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB): recursos sobre la infección de tuberculosis latente [Internet]. 2018 [citado 2025 Jan 4]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/tbinfectiondisease.htm>
19. Monaghan M, Doherty M, Collins J, Kazda J, Quinn P. The tuberculin test. *Vet Microbiol*. 1994;40(1-2):111-124.
20. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. Geneva: WHO; 2026 [citado 2026 Mar 20]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>
21. Hosseini M, Shakerimoghaddam A, Ghazalibina M, Khaledi A. Aspergillus coinfection among patients with pulmonary tuberculosis in Asia and Africa countries; a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Microb Pathog* [Internet]. 2020;141:104018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401019321205>
22. Baluku JB, Nuwagira E, Bongomin F, Denning DW. Pulmonary TB and chronic pulmonary Aspergillosis: clinical differences and similarities. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2021 Jun 29;25(7):537-546. Disponible en:

<https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2021/00000025/00000007/art00004>

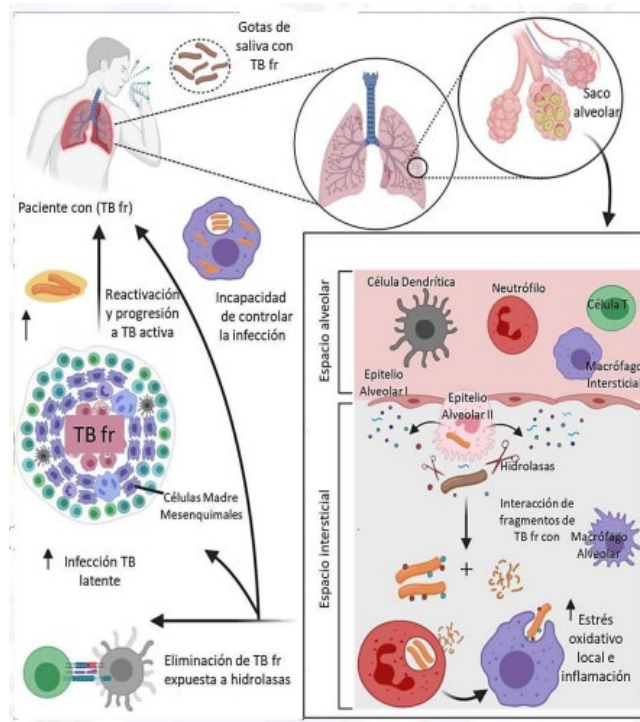
23. Ramirez-Vélez JL, Ortiz-Mera DL, Lucas-Parrales EN. Prevalencia y prevención de la tuberculosis pulmonar. MQRInvestigar [Internet]. 2023;7(3):2144-2157. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/560>
24. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Informe anual de tuberculosis [Internet]. Quito: MSP; 2022.
25. Page ID, Byanyima R, Hosmane S, Onyachi N, Opira C, Richardson M, et al. Chronic pulmonary Aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2019;68(4):570-576.
26. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
27. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. Harrison. Principios de medicina interna. 22a ed. New York: McGraw Hill; 2025.
28. Nardell EA. Tuberculosis [Internet]. MSD Manual. 2022 [citado 2026 Mar 29]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com>
29. Velazque Coyachamin BM, Moyano Calero W. Factores de riesgos de contagio de tuberculosis en personas adultas. Vitalia Rev Cient Acad [Internet]. 2024;5(1). Disponible en: <https://revistavitalia.org/index.php/vitalia/article/view/74>
30. De los ME, Uriarte R. Bioética y género: análisis desde la vulnerabilidad humana. Med Ética [Internet]. 2019;30. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx>
31. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín de tuberculosis en Ecuador [Internet]. Quito: MSP; 2018.
32. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. 2025 Nov 13 [citado 2026 Mar 20]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
33. Biakto KT, Kusmawan IG, Massi MN, Usman MA, Arifin J. Diagnostic accuracy of GeneXpert in the diagnosis of spinal tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Narra J. 2024;4(2):e925.
34. World Health Organization. La OMS publica su primera lista de hongos que constituyen una amenaza para la salud [Internet]. Geneva: WHO; 2022 Oct 25 [citado 2025 Jan 12]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi>
35. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy [Internet]. Geneva: WHO; 1998.
36. World Health Organization. WHO policy statement: molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: WHO; 2008.

37. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2007;30. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original5.pdf>
38. Calvo Bonachera J, Medina Gallardo J, Rosique I, Blanco. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de infección latente [Internet]. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/47-TUBERCULOSIS-Neumologia-3_ed.pdf
39. Singh A, Singh J, Kumar S. Aspergillosis: a comprehensive review of pathogenesis, drug resistance, and emerging therapeutics. J Food Drug Anal [Internet]. 2025;33(2):1. Disponible en: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3547>
40. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. J Clin Microbiol. 2011;49(12):4138-4141.
41. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD009593.
42. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010;363(11):1005-1015.
43. Boldú J, Cebollero P, Abu J, Prado A de. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [Internet]. 2007;30. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original7.pdf> (43)
44. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de práctica clínica tuberculosis [Internet]. Quito: MSP; 2024. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec>
45. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary Aspergillosis: case series and review. Clin Infect Dis. 2003;37(Suppl 3):S265-S280.
46. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: from an incurable scourge to a curable disease. J Indian Med Res. 2013;137(3):455-493.
47. Feldman C, Anderson R. Bacterial coinfections in pulmonary tuberculosis. Respir Med. 2016;10(2):89-102.
48. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
49. Chimara E, Silva PA, Andrade KB, Villarino A, Gago G, Arcêncio RA. Hacia la eliminación de la tuberculosis en América Latina: oportunidades a través de la cooperación en red. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. 2025;33. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/394551275>

50. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70(3):270-277.
51. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(3):447-465.
52. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165rv13.
53. Conde MB, Soares SLM, Mello FCQ, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2238-40.
54. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):310-50.
55. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):275-88.
56. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527.
57. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic pulmonary aspergillosis complicating pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):865-72.
58. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378(9785):57-72.
59. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD009593.
60. Ortiz-Brizuela E, Ponce-de-León A. Chronic pulmonary Aspergillosis after pulmonary tuberculosis. *CMAJ* [Internet]. 2018;190(39):E1171. Disponible en: <https://www.cmaj.ca>
61. World Health Organization. 5.3 TB determinants [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2026 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/uhc-and-tb-determinants/5-3-tb-determinants>
62. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45-68.
63. World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019.
64. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>

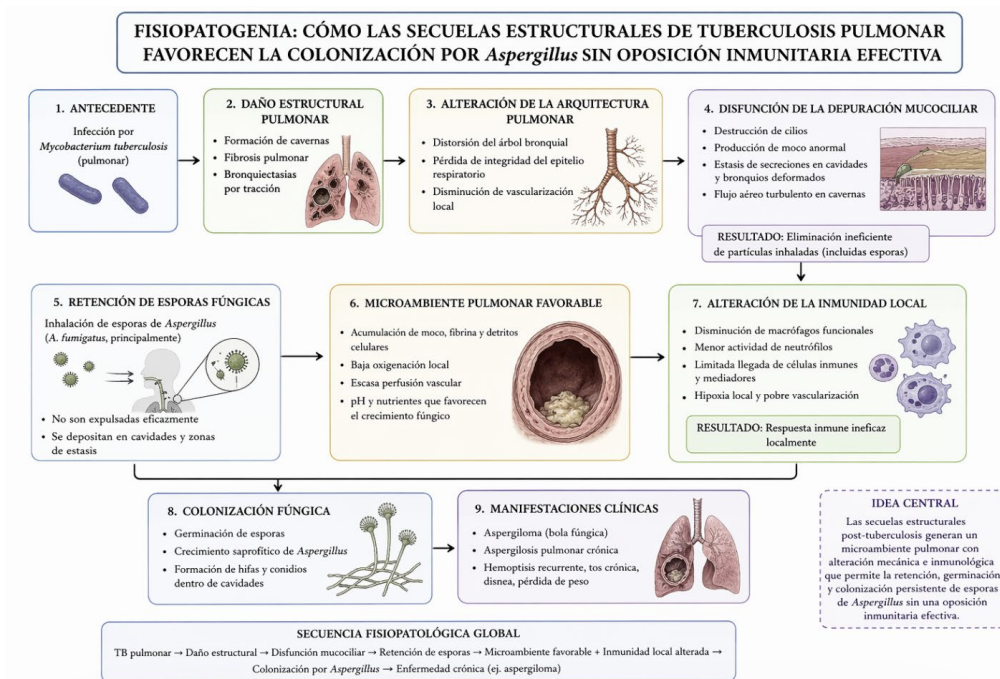
ANEXOS

Figura 3: Fisiopatología tuberculosis.



Recuperado de: Carpermor. Mycobacterium tuberculosis [Internet]. México: Carpermor; s.f. [citado 2026 Abr 14]. Disponible en: https://carpermor.com.mx/hubfs/Archivos%20JCXXV/2.%20M.tuberculosis%20BM_XXV-JC.pdf

Figura 4: Fisiopatogenia tuberculosis y Aspergilosis



Elaborado por Ariadna Dávila y María Isabel Vega

Tabla 5: Extracción de datos de artículos estudiados

#	TÍTULO	AUTORES + LINK	BASE DE DATOS	PAÍS+ AÑO PUBLICACIÓN	GÉNERO + EDAD	FACTORES DE RIESGO	TB PREVIA	COMORBILIDADES	CLÍNICA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	ESTUDIOS DE IMAGEN	COINFECCIÓN	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES
1	Chronic pulmonary <i>Aspergillosis</i> after pulmonary tuberculosis	Ortiz-Brizuela E, Ponce-De-León https://www.cmaj.ca/content/190/39/E1171	PUBMED	México 2018	M 68	Agricultor	Si	Cáncer de colon	Hemoptisis intermitente	Toroscopia con histopatología, tinción tiazul de algodón lactofenol	TAC: masa espungiforme irregular: aspergiloma en formación, nódulos pulmonares y bronquiectasias	TB + <i>Aspergillosis</i>	Segmentectomía toroscópica + esquema antituberculoso, no informa tratamiento antifúngico	Bola fúngica
2	Coexistence of Human Immunodeficiency Virus, Active Pulmonary Tuberculosis, and Aspergilloma: A Rare Entity	Leo S, Mulkoju R, Rajaram M, Srinivas BH. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36510936/	PUBMED	India 2022	M50	Tabaquismo, agricultor	Si	VIH (340 CD4, Leucocitos 11 500)	Tos, hemoptisis, anorexia, pérdida de peso, crepitaciones gruesas y ruidos bronquiales en región infraclavicular derecha	Frotis de esputo (- Tb), GeneXpert (PCR) (- Tb), cultivo de tejido para Tb (por lobectomía) (+), anatomía patológica necrosis extensa con hifas fúngicas entrelazadas (aspergiloma +)	TAC: signo de medialuna de aire (cavidad de paredes gruesas en lóbulo superior derecho y masa redonda de densidad de tejido blando intracavitario - aspergilosis)	VIH + TB + <i>Aspergillosis</i>	Lobectomía superior derecha mediante toracotomía paraesternal derecha (positivo para aspergiloma) + antituberculosos + TARV	No refiere
3	Intracavitary nodule in active tuberculosis: differential diagnosis of aspergilloma	Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4723010/	PUBMED	Brasil 2015	M40	No refiere	No	No refiere	Tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis	Esputo y liquido de lavado bronqueolveal GeneXpert (+ Tb)	TAC: nódulos pequeños en ambos pulmones con cavidades en el pulmón izquierdo, broncoscopia de fibra óptica	TB + <i>Aspergillosis</i>	Antituberculosos + oclusión vascular mediante embolización con espirales	Aneurisma de Rasmussen / bola fúngica

4	<i>Aspergiloma</i> en paciente con tuberculosis pulmonar activa	Ramírez CME, Dávila AD, Moncada CIG, Galeano KJS. https://revistas.unan.edu.ni/index.php/Salud/es/article/view/3752	GOOGLE SCHOLAR	Nicaragua	M60	DM2	No	DM2, HTA, amputación supracondílea de miembro inferior izquierdo, anemia	Tos, hemoptisis, alzas térmicas nocturnas resistentes a antipiréticos	Cultivo de hongos (galactomanano, + aspergilosis)	RX postero anterior de tórax: patrón multinodular de gran tamaño, TAC de tórax: campos pulmonares con múltiples opacidades nodulares difusas de 2 a 5 mm: Tb, en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo existe espacio quístico aéreo de paredes finas con un nódulo de atenuación de tejidos blandos, lo cual sugiere infección fúngica sobreagregada, dicha lesión en su totalidad mide 39x37x32mm, concluyendo en caverna, por lo que se considera aspergiloma, BAAR de esputo (+ Tb), broncoscopia para lavado bronqueoalveolar	TB + <i>Aspergillosis</i>	Esquema corto de antituberculosos	No refiere
5	Bilateral chronic cavitary pulmonary aspergillomas in an adult patient with recurrent tuberculosis: a case report and literature review	Tadesse TM, Shegene O, Abebe SD, Tadesse EM, Sahiledengle B, Jima MT. https://link.springer.com/article/10.1186/s13256-024-04801-y	PUBMED	Etiopia	M35	No refiere	Si	No refiere	Tos productiva, sudoración nocturna, pérdida de peso, esputo blanquecino escaso, anorexia, fatiga, fiebre, disnea, taquicardia, fiebre, crepitantes finos apicales, dificultad respiratoria	GeneXpert (+ Tb)	RX de tórax: En zona apical viejos cambios fibróticos, nódulos pulmonares, consolidaciones basales, efusión pleural, TAC: cavitaciones bilaterales apicales con masas redondas atenuadas por tejido blando en área central rodeados por signo de medialuna de aire: aspergiloma	TB + <i>Aspergillosis</i> + Bronconeumonía (germen no especificado)	Ceftriaxona, ciprofloxacino, azitromicina, esquema antituberculoso, piridoxina, itraconazol	No refiere

6	Pulmonary tuberculosis in an immunocompetent patient with primary laryngeal <i>Aspergillosis</i>	Sarkar NK, Gope BP. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431816/	SCOPUS	Bangladesh 2020	M45	Exposición a pacientes con tuberculosis por trabajo	No	Rinitis alérgica, asma	Tos seca crónica, ronquera	GeneXpert esputo y BAAR (-), lavado bronqueoalveolar GeneXpert (+)	Broncoscopia fibro óptica (hiperemia de la mucosa del bronquio del lóbulo inferior derecho) y RX, TAC con alteraciones	TB + <i>Aspergillosis</i>	Tratamiento inicial: corticoides, itraconazol. Luego le dan voriconazol (le da hepatitis) esquema antituberculoso	<i>Aspergillosis</i> faríngea
7	Haemoptysis in a female with diabetes mellitus: a unique presentation of chronic pulmonary Aspergillosis, pulmonary tuberculosis, and <i>Klebsiella pneumoniae</i> co-infection	Ekwueme C, Otu AA, Chinenye S, Unachukwu C, Oputa RN, Korubo I, et al. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099746/	SCOPUS	Nigeria 2016	F56	No refiere	No	DM2	Tos productiva, hemoptisis, anorexia, pérdida de peso, febrícula, fatiga, examen físico: taquipnea, ruidos respiratorios bronquiales infraclaviculares izquierdos, crepitantes gruesos en base pulmonar izquierda	Tinción Ziehl-Neelsen (-), Cepheid xpert (niveles bajos de Tb, no resistente), prueba de precipitación de aspergilosis (altos niveles IgG aspergilosis), cultivo bacteriano de esputo (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	RX de tórax: gran cavidad de paredes gruesas en la zona superior del pulmón izquierdo que contenía una opacidad oval solitaria. tac (cavidad de pared gruesa de 8,4 × 6,4 × 6,7 cm en el lóbulo superior izquierdo con una masa hiperdensa nodular en posición declive)	TB + <i>Aspergillosis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Esquema antituberculoso, itraconazol, ceftazidima	Bola fúngica