



**DESCRIPCION CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA Y RADIOLÓGICA DE POBLACIÓN
CON CÁNCER Y TUBERCULOSIS QUE RECIBIERON ATENCIÓN MÉDICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA PERIODO 1 DE DICIEMBRE DE 2012 A
31 DE DICIEMBRE DE 2018.**

Diana Paola Forero Perdomo

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neumología

2020

**DESCRIPCION CLÍNICA, MICROBIOLOGICA Y RADIOLÓGICA DE POBLACIÓN
CON CÁNCER Y TUBERCULOSIS QUE RECIBIERON ATENCIÓN MEDICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA PERIODO 1 DE DICIEMBRE DE 2012 A
31 DE DICIEMBRE DE 2018.**

Diana Paola Forero Perdomo

**Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar por el título de:
Especialista en Neumología Clínica**

Director:

**Dr. Edgar Alberto Sánchez Morales
Director Departamento de Neumología
Universidad Nacional de Colombia**

Línea de Investigación

Neumología

Grupo de Investigación

**Grupo de Neumología Clínica
Instituto Nacional de Cancerología**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neumología

2020

DEDICATORIA

Primero a Dios, que me dio la oportunidad de alcanzar un logro más, a mi familia, mis padres, mi esposo y mi hijo que han sido mi motivación diaria, a mis profesores una fuente incesante de conocimiento y sabiduría más allá de lo profesional.

RESUMEN

La tuberculosis es la segunda causa de muerte en el mundo asociado a un proceso infeccioso, afectando alrededor de un tercio de la población mundial, con reportes de 10 millones de casos nuevos por año, generando grandes costos a nivel de atención en salud. En Colombia esta cifra no es diferente con 9706 casos reportados en el año 2018 y 1.7 personas fallecidas por esta enfermedad según diagnóstico de RUAF año 2017. Esta patología ha sido asociada a factores de riesgo como diabetes mellitus, enfermedades pulmonares, desnutrición, condiciones sociales, económicas y principalmente a estados de inmunosupresión por VIH o cáncer; sin embargo a pesar de los múltiples estudios realizados por la Organización mundial de la salud en relación a las diferentes comorbilidades, en Colombia no hay cifras claras de la relación tuberculosis- Cáncer como factor de riesgo asociado a infección de Novo por tuberculosis o tuberculosis latente, dada el subregistro de la enfermedad y fallas en la atención de salud asociado a la búsqueda activa de esta enfermedad.

El objetivo de este estudio es describir los aspectos clínicos, microbiológicos y radiológicos en un grupo de pacientes con diagnóstico oncológico y aislamiento positivo para tuberculosis, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 1 de diciembre de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, con el fin de obtener datos de pacientes con factores de riesgo asociado a inmunosupresión por cáncer en un centro oncológico especializado y diagnóstico asociado de tuberculosis, dada la necesidad de implementar programas de atención y búsqueda activa de la enfermedad, mediante la implementación de estrategias concisas para fortalecer los programas de atención primaria y seguimiento.

Palabras Clave: Neoplasia, Cáncer, Tuberculosis.

ABSTRACT

Tuberculosis is the second leading cause of death in the world associated with an infectious process, affecting about a third of the world's population, with reports of 10 million new cases per year, generating large costs at the level of health care. In Colombia this figure is no different with 9706 cases reported in 2018 and 1.7 people killed by this disease according to RUAF diagnosis 2017. This pathology has been associated with risk factors such as diabetes mellitus, lung diseases, malnutrition, social conditions, economically and mainly to immunosuppression states due to HIV or Cáncer. However, despite the multiple studies carried out by the World Health Organization in relation to the different comorbidities, in Colombia there are no clear figures of the tuberculosis-Cáncer relationship as a risk factor associated with Novo infection due to tuberculosis or latent tuberculosis, given the underreporting of the disease and failures in health care associated with the active search for this disease.

The objective of this study is to describe the clinical, microbiological and radiological aspects in a group of patients with oncological diagnosis and positive isolation for tuberculosis, treated at the National Cáncer Institute between December 1, 2012 and December 31, 2018, in order to obtain data from patients with risk factors associated with Cáncer immunosuppression in a specialized Cáncer center and associated diagnosis of tuberculosis, given the need to implement programs of care and active search for the disease, through the implementation of concise strategies for strengthen primary care and follow-up programs.

Keywords: Neoplasia, Cáncer, Tuberculosis.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	pág. 4
Introducción	pág. 7
Materiales y métodos	pág. 10
Formato de recolección	pág. 11
Resultados	pág. 16
Discusión	pág. 34
Conclusiones.....	pág. 35
Bibliografía	pág. 36

INTRODUCCION

En el mundo, la tuberculosis es una de las 10 principales causas de muerte y el principal agente infeccioso por encima del VIH / SIDA; según el informe de la OMS, en el año 2017 se reportaron 1.7 millones de muertes a nivel mundial y se estima que 10 millones de personas desarrollaron la enfermedad. En datos estadísticos, Colombia se encuentra en el quinto lugar, reportando 16.000 casos nuevos de tuberculosis estimados para el año 2017 (reporte SIVIGILA semana epidemiológica 38 año 2018) (2); el proyecto GLOBOCAN, reporto en el 2018 1.8 millones de casos nuevos de Cáncer pulmonar contribuyendo a una alta incidencia y ambos tanto la tuberculosis como el Cáncer corresponden a 1.6 millones de muertes anuales a nivel mundial.

La tuberculosis, es considerado un evento de interés en salud pública, teniendo una prevalencia significativa en el sexo masculino (64%), con predominio en pacientes mayores a 65 años (20.0%) y un registro de mortalidad de 1439 casos (9.93%) según casos reportados de RUAF, dando una incidencia a nivel nacional de 17.7 casos por cada 100.000 habitantes con predominio en cabeceras municipales como Antioquia, Bogotá y Cali. (2).

Es importante resaltar los factores de riesgo asociado a tuberculosis, referido en tres grandes grupos: Alto riesgo la coinfección por VIH / SIDA, con reporte de 1 de cada 4 pacientes con diagnóstico de VIH fallece por complicaciones asociadas a infección por tuberculosis, trasplante y uso de inmunosupresores con una incidencia de 0.8% por cada 100.000 habitantes y 20 veces mayor riesgo con respecto a la población general, Silicosis con riesgo de 25 - 30% de desarrollo de la enfermedad y contacto estrecho con pacientes con tuberculosis pulmonar con riesgo de 15 veces mayor en pacientes con infección reciente. Dentro de los medicamentos de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad se encuentran los bloqueadores de TNF alfa que juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria, aumentando el riesgo de infección por tuberculosis de 1.6% a 25%, y la enfermedad renal crónica en hemodiálisis incrementando el riesgo de 6.9 a 52.2 veces. (5)

Dentro de los factores de riesgo moderado se describen los hallazgos radiológicos asociados a enfermedad fibronodular con un riesgo estimado de 6 a 19 veces en comparación con la población general, inmigrantes de países con alta prevalencia de tuberculosis y trabajadores del área de la salud, así como personas privadas de la libertad, habitantes de calle y usuario de drogas psicoactivos; y dentro de los parámetros de bajo riesgo para el desarrollo de la enfermedad se encuentra la diabetes mellitus con un RR 1.16 a 7.83, el tabaquismo con un riesgo de 2 a 3.4 veces de reactivación de tuberculosis, uso de esteroides RR 2.8 a 7.7 y pérdida de peso descrito como el descenso de peso > 10% del IBM aumentando el riesgo de 2 a 3 veces.(5)

Sin embargo, en Colombia no se conocen datos concluyentes de diagnóstico de tuberculosis asociado a enfermedades crónicas como el cáncer a pesar de la importancia como factor de riesgo, tanto en la respuesta inmunitaria afectada del hospedero como su tratamiento. En estudios internacionales se conoce que la relación entre cáncer y tuberculosis pulmonar es de aproximadamente del 5% dado por su condición de base, terapia oncológica y estado de inmunosupresión prolongado que favorece la infección por microorganismos oportunistas tales como hongos, bacterias y Micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, haciendo que sea necesario mecanismos de diagnóstico temprano para disminuir la incidencia y mortalidad; sin embargo esta búsqueda no es recurrente en la práctica clínica.

Múltiples neoplasias presentan relación con el desarrollo de infección por *Mycobacterium Tuberculosis*, por ejemplo, las hematológicas (relación del 40%), seguida de cáncer de cabeza y cuello (100 casos por cada 100.000 personas) y tumores sólidos, siendo esta similar a la de la población general (3). Este fenómeno se presenta por dos vías: la relación causal estaría asociada al proceso inflamatorio crónico que puede inducir la producción de especies de óxido nítrico y radicales libres implicados en el daño del ADN, conduciendo a la carcinogénesis, aumentando la mutagénesis y el segundo factor estaría asociado a la respuesta inmunológica secundaria al manejo del cáncer, con posterior inmunosupresión permitiendo la infección primaria o la reactivación de la enfermedad (tuberculosis latente), disminuyendo las barreras de protección, asociado a defecto en la respuesta de las células T, volviendo susceptible al paciente con inmunosupresión derivada de la enfermedad neoplásica, permitiendo la infección de Novo o reactivación de la tuberculosis de manera multifactorial llevando a un retraso en la identificación de nuevos casos de tuberculosis, la mayoría posterior al primer año de tratamiento oncológico. (4) (5).

La sospecha de infección activa por tuberculosis fue definido por hallazgos clínicos (pérdida de peso, sudoración nocturna, hallazgos en la auscultación dado por estertores, roncus o sibilancias en campos pulmonares), síntomas respiratorios (tos productiva mayor a 15 días, disnea), presencia de fiebre (mayor a 38.3 ° C) en correlación a la presentación radiológica, principalmente en tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax (TACAR), con combinación de imágenes como lesiones cavitadas (zona definida del parénquima pulmonar, con presencia de aire o liquido dentro de una consolidación, masa o nódulo), árbol en gemación (opacidades ramificadas en la periferia del pulmón) o focos de microcalcificación (acumulación de calcio en el tejido pulmonar) considerando una posible infección o complicación de la tuberculosis, específicamente el árbol en gemación en relación a compromiso de la vía área pequeña, que puede dar la apariencia de compromiso metastásico pulmonar asociado a la presencia de nódulos pulmonares o crecimiento anormal de adenopatías mediastinales que requieren la realización de biopsia (ultrasonografía endoscopia bronquial / EBUS) para descartar el compromiso tumoral. Sin embargo, es difícil discernir entre el compromiso infeccioso y tumoral dado la presencia de ambas patologías en el mismo lóbulo pulmonar afectado, enmascarando nuevas lesiones nodulares y generando interpretaciones erróneas de lesiones metastásicas o empeoramiento de la infección por tuberculosis.

La confirmación del diagnóstico para infección por tuberculosis se da por el aislamiento de *Mycobacterium Tuberculosis* en cultivo, siendo este el Gold estándar, determinado por los reportes tanto en medio solido (Ogawa kudoh) como en medio liquido (MGIT), esputo, fluido corporal, PCR o presencia de necrosis de caseificación en biopsia sea pulmonar o extrapulmonar.

Sin embargo, para el diagnóstico de LTBI (tuberculosis latente), depende de la reacción inmune del hospedero más que de la bacteria misma, test de screening como lo son PPD, IGRA, QUANTIFERON TB GOLD y S-SPOT han mostrado alta sensibilidad en personas con respuesta inmune normal con una sensibilidad del 70%, sin embargo hay que recordar que el antecedente de vacunación por tuberculosis y la exposición a *Micobacterias no tuberculosas* podrían causar una actividad cruzada en la PPD, resultando en baja especificidad.

La tuberculosis extrapulmonar fue una complicación frecuente en pacientes con infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*, los cuales fueron subdiagnosticados como enfermedad primaria o Cáncer metastásico, aunque la tuberculosis extrapulmonar no fue sospechada, evaluando exclusivamente al paciente desde el ámbito oncológico.

Dado su aumento, la Organización Mundial de la Salud desplegó el plan estratégico “hacia el fin de la tuberculosis post 2015” en miras de implementar programas de búsqueda activa de infección respiratoria en paciente con enfermedad aun no sospechada y evaluar la susceptibilidad de adquirir la infección por tuberculosis dependiendo de la situación inmunológica del paciente determinada por la edad y las comorbilidades, así como implementar programas de prevención y atención integrada de la tuberculosis centrada en personas afectadas por la enfermedad considerando como meta para la erradicación de la tuberculosis un descenso del 50% de la incidencia y un 70% en la mortalidad así como determinar los costos catastróficos causados por la tuberculosis en Colombia (1).

A pesar de la correlación “tuberculosis y cáncer” y que la tuberculosis es una entidad de notificación obligatoria en el país, en la actualidad la búsqueda de tuberculosis en pacientes con cáncer no es una conducta clínica rutinaria, además en Colombia no se cuenta con cifras que permitan conocer su frecuencia en la población oncológica, desconociendo el impacto de la infección de la tuberculosis en los desenlaces oncológicos, sin determinar la mortalidad asociado a tuberculosis, dada la patología neoplásica en estadios avanzados, con complicaciones secundarias a la enfermedad primaria sin poder determinar mediante biopsia o cultivo la diseminación de la tuberculosis, dada la evolución tórpida de los pacientes y rápido desenlace fatal.

El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de la tuberculosis en enfermedad oncológica dado el riesgo aumentado de adquirir la enfermedad en el primer año de tratamiento debido al estado inmunológico del paciente y asociado a la medicación, generando un factor de riesgo importante que impacta en la morbi - mortalidad de los pacientes así, como determinar fallas en la atención en salud sobre el diagnóstico temprano y priorizar la búsqueda de la infección dados los avances médicos desarrollados para tener una atención oportuna y eficaz y así contribuir al control de la enfermedad.

1. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo retrospectivo con revisión de historias clínicas, determinado por la población correspondiente a los pacientes valorados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido entre el 1 de diciembre de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, considerando la fecha inicial del estudio por la obtención de las fichas de notificación generadas por la institución y adquirida por base de datos, se definen como criterios de inclusión adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de neoplasia de cualquier origen y clínica sugestiva de tuberculosis definida por el protocolo de vigilancia en salud pública como la presencia de tos mayor a 15 días, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, así como el aislamiento microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis* por esputo, cultivo, PCR o biopsia y reporte radiológico de hallazgos pulmonares asociado a enfermedad pulmonar (cavitaciones, derrame pleural, consolidación, fibrosis, adenopatías), así como que el inicio empírico de tetraconjugado en aquellos pacientes que por aislamiento microbiológico no se han obtenido muestras pero que durante el seguimiento se considera infección de alta probabilidad, se consideran incluidos dentro del estudio.

Se consideran criterios de exclusión: no tener diagnóstico de cáncer, no aislamiento microbiológico o cultivo dado que no se podría diferenciar entre infección por *Mycobacterium tuberculosis* vs no tuberculosis, sin embargo si la clínica o la reunión de múltiples especialidades como servicio de neumología e infectología de la institución, mediante junta médica determinan condición médica asociada a posible infección por tuberculosis con alta sospecha se decidirá inclusión, no disponibilidad de lectura de imágenes diagnósticas o que no se haya podido realizar seguimiento de la historia clínica de la institución.

Con los criterios de selección, desde el 1 de diciembre de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2018 se obtuvo una base de datos de 110 pacientes con los diagnósticos referidos, sin embargo, considerando los criterios de exclusión solo fueron incluidos 90 pacientes que contaban con los hallazgos clínicos, microbiológicos y radiológicos para el ingreso al estudio. se anexa el formato para recolección de los datos mediante la plataforma RED CAP

Formato 1: Recolección de información

Record ID _____

MODULO 1 INFORMACIÓN SOCIO -DEMOGRAFICA

- 1. Código del paciente _____
- 2. Fecha de diligenciamiento _____
- 3. Iniciales del paciente _____
- 4. RA _____
- 5. Número de identificación _____
- 6. Fecha de nacimiento _____
- 7. Sexo M
 F

MODULO 2 INFORMACIÓN CLÍNICA

- 8. Tipo de neoplasia Hematológica
 SNC
 Cabeza y cuello
 Torácica
 Abdominal
 Osteomuscular
 Piel y tejido celular subcutáneo
- 9.1. Tamaño TX
 T0
 Tis
 T1
 T2
 T3
 T4
- 9.2. Nódulos NX
 N0
 N1
 N2
 N3
- 9.3. Metástasis MX
 M0
 M1

10. Tratamiento de la neoplasia
- Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
 - Hormonoterapia
 - Yodo terapia
 - Ninguno
 - Radioterapia y Quimioterapia
 - Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia
11. Comorbilidades diferentes al Cáncer
- Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedad pulmonar
 - Enfermedad coronaria
 - Otras
 - Hipertensión arterial y Diabetes mellitus
- 11.1 Cual
-
12. Tipo de Tuberculosis
- Pulmonar
 - Extrapulmonar
13. Tuberculosis extrapulmonar
- Ganglionar
 - Pleural
 - Snc (sistema nervioso central)
 - Osteoarticular
 - Genitourinario
 - Gastrointestinal
 - Piel
 - Otros
14. Relación con VIH
- Positivo
 - Negativo
 - Desconocido
15. Confirmación microbiológica
- + 0 - 20 (paucibacilar)
 - ++ 20 - 100 x c
 - +++ (incontables)
 - Negativo
 - N/A
16. Cultivo
- Positivo
 - Negativo
 - Sin dato
17. Pruebas moleculares
- Xpert MTB/RIF
 - Genotype
 - Negativo
 - No realizado
18. Patrón de resistencia
- Sensible
 - Monorresistente
 - Multidrogoresistente
 - Sin dato
19. Hallazgos clínicos: síntomas respiratorios
- Sí
 - No
 - Sin dato
20. Hallazgos clínicos: fiebre
- Sí
 - No
 - Sin dato

21. Hallazgos clínicos: pérdida de peso

- Si
- No
- Sin dato

22. Hallazgos radiológicos

- Consolidación
- Nódulos pulmonares en Tb miliar
- Lesión de Ghon
- Complejo de Ranke
- Cavitación
- Derrame pleural
- Otros

23. PPD

- Positivo
- Negativo
- No realizado

24. Búsqueda activa de la tuberculosis latente

- Si
- No
- Sin dato

25. Fecha de diagnóstico de la tuberculosis

26. Administración de la profilaxis

- Si
- No
- Sin dato

27. Fecha de administración de la profilaxis

28. Fecha de inicio de tratamiento anti Tb

29. Tipo de tratamiento anti Tb

- Rifampicina
- Isoniazida
- Pirazinamida
- Etambutol

30. Hubo síntomas asociados a tratamiento anti Tb

- Si
- No
- Sin dato

30.1. Cuales síntomas

- Adinamia
- Alteraciones visuales
- Anorexia
- Artralgia
- Síntomas gastrointestinales
- Dolor torácico
- Hemoptisis
- Hipoacusia
- Ictericia
- Rash cutáneo
- Intolerancia

31. Cambio de tratamiento anti Tb

- Si
- No

32. Segunda línea para tratamiento anti Tb

- Aminoglucósidos
- Quinolonas
- Otros

33. Fecha de inicio de segundo tratamiento

MODULO 3: INFORMACION DE SEGUIMIENTO

34. Baciloscopia: seguimiento al 2º mes de tratamiento

- Negativa
- Positiva
- No realizada
- Sin dato

35. Baciloscopia: seguimiento al 4º mes de tratamiento

- Negativa
- Positiva
- No realizada
- Sin dato

36. Baciloscopia: seguimiento al 6º mes de tratamiento

- Negativa
- Positiva
- No realizada
- Sin dato

37. Cultivo control

- Si
- No
- Sin dato

38. Reporte de cultivo control

- Positivo
- Negativo
- Sin dato

39. Terminación del tratamiento anti Tb

_____ (sin dato 09-09-9999)

40. Condición de egreso del programa

- Terminado
- Curado
- Fracaso
- Perdida del seguimiento
- Fallecido durante el tratamiento
- Sin dato

41. Estado vital de último contacto

- Vivo
- Muerto
- Sin dato

42. Fecha último contacto

43. Quien diligenció

44. Iniciales de quien diligenció

De acuerdo con lo contemplado en la Resolución 8430 de 1993, el presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo, debido a que es la revisión de historias y demás documentos fuente relacionados; no existe ningún tipo de influencia directa en las decisiones clínicas de los médicos tratantes para los propósitos de este estudio.

No existe ninguna relación de los investigadores con las casas farmacéuticas que distribuyen las pruebas ni los tratamientos, por lo que se declaró la ausencia de conflictos de interés.

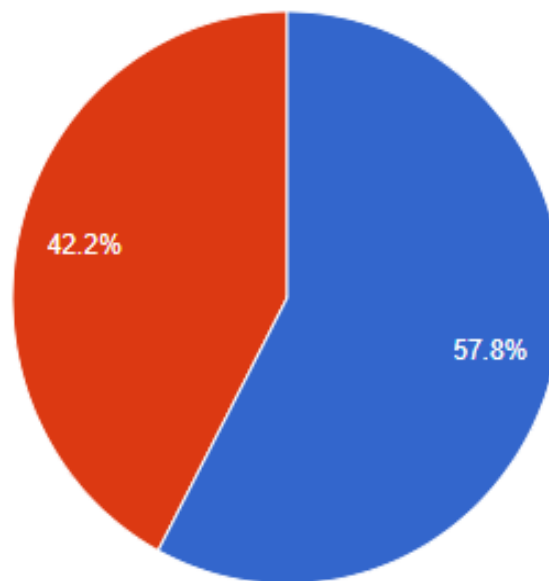
El grupo de investigación cumplió con todas las normas y criterios del comité de ética institucional en relación con la veracidad y confidencialidad de la información recolectada.

2. RESULTADOS

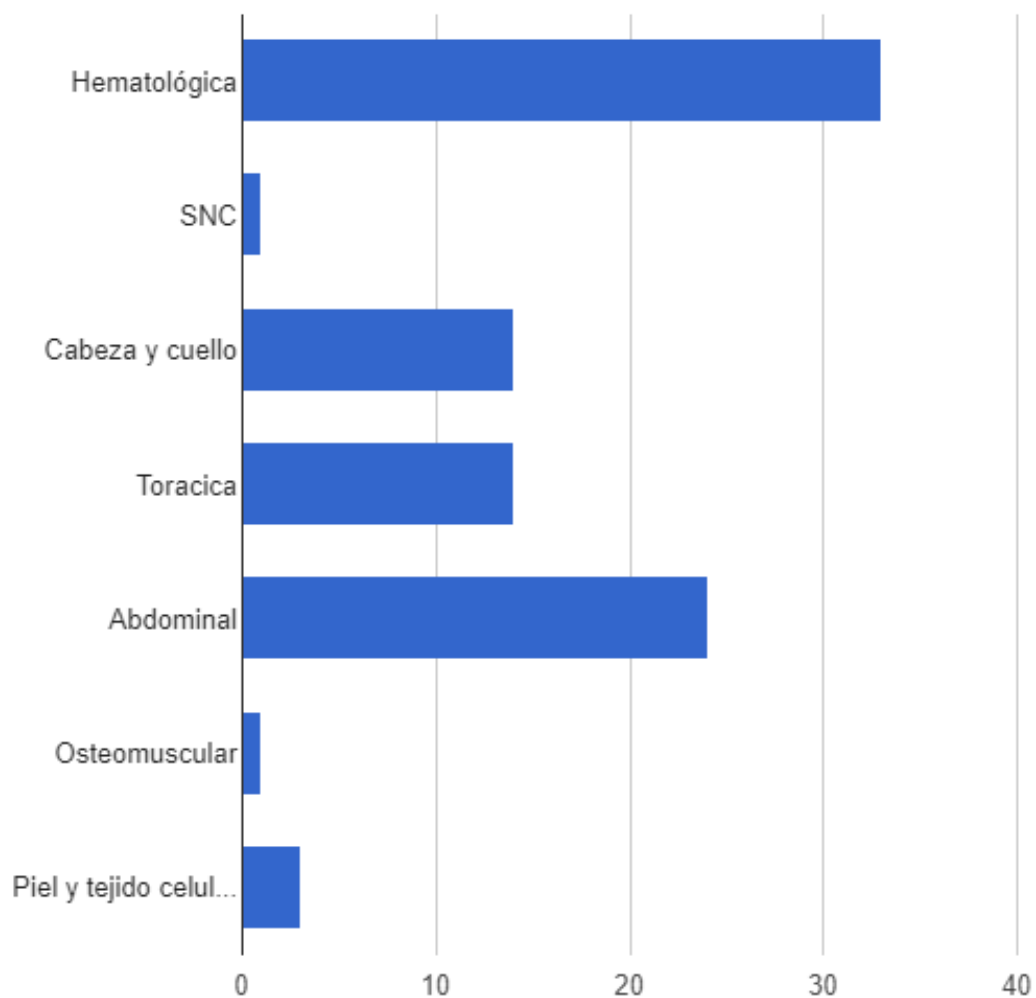
La población basada en el estudio de prevalencia de tuberculosis en pacientes con Cáncer es limitada. Se investigó una población en un centro especializado de Cáncer (Instituto Nacional de Cancerología seccional Bogotá) y tuberculosis en un país como Colombia, catalogado con riesgo intermedio para el desarrollo de tuberculosis.

En total 90 pacientes con Cáncer y tuberculosis fueron enrolados, de estos 52 pacientes (57.8%) fueron hombres y 38 pacientes (42.2%) fueron mujeres, con una edad media de 63 años.

Counts/frequency: M (52, 57.8%), F (38, 42.2%)



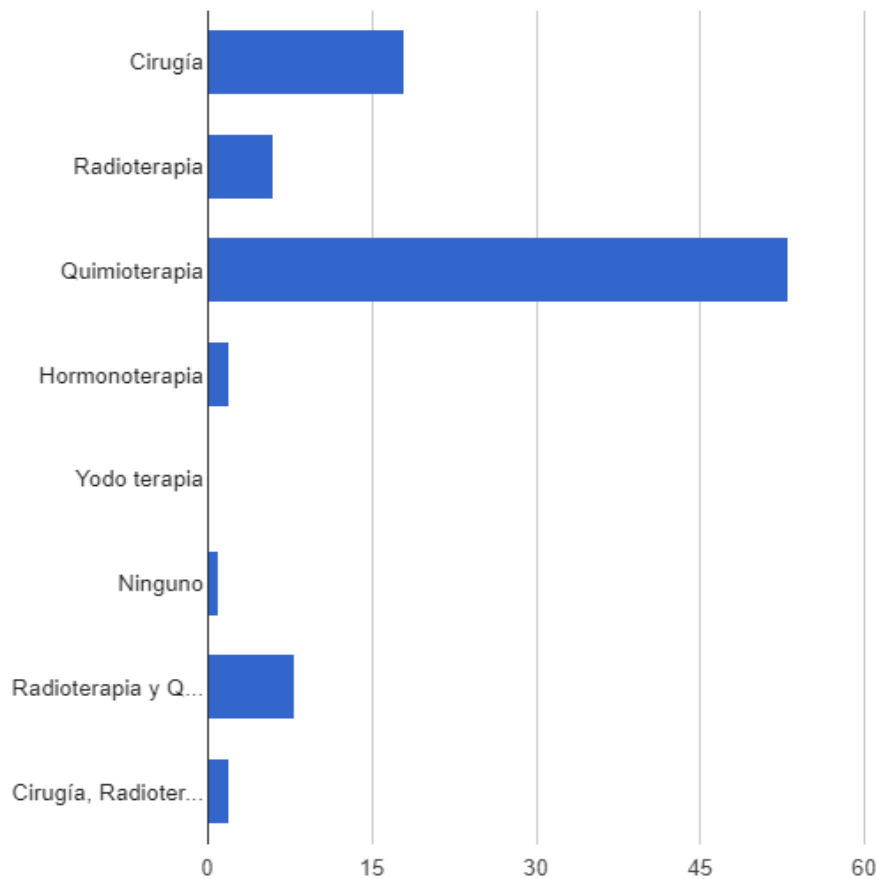
La tasa de incidencia de pacientes con Cáncer y tuberculosis fue más alta en malignidad hematológica (36.7%), continuando con patología abdominal (26.7%), y en igual proporción patología asociada a neoplasia de cabeza y cuello y tórax (15.6%), piel y tejido celular subcutáneo (3.3%), y más baja en neoplasia de SNC y osteomuscular (1.1%).



Counts/frequency: Hematológica (33, 36.7%), SNC (1, 1.1%), Cabeza y cuello (14, 15.6%), Toracica (14, 15.6%), Abdominal (24, 26.7%), Osteomuscular (1, 1.1%), Piel y tejido celular subcutáneo (3, 3.3%)

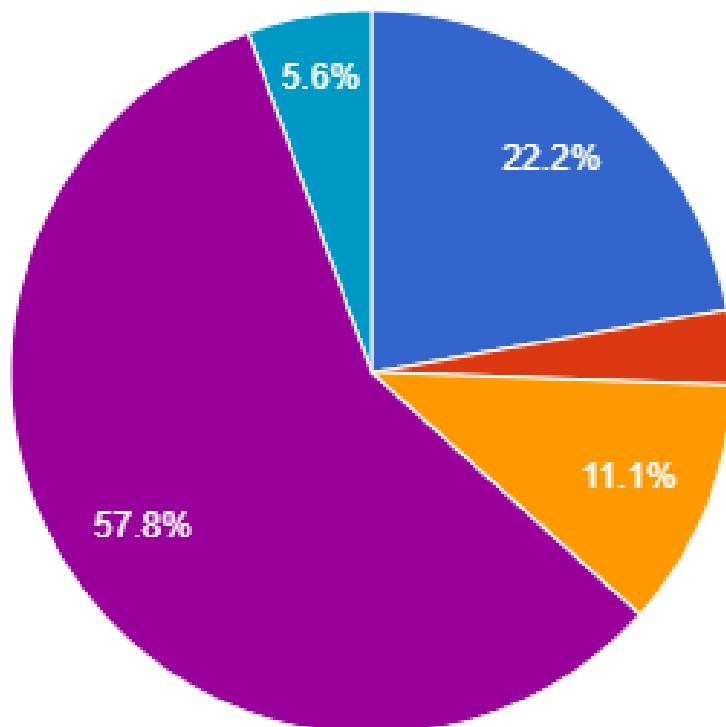
En relación al deterioro inmunológico dado por el Cáncer y su tratamiento, el tiempo puede ser un importante factor de influencia para el desarrollo de tuberculosis. Adicionalmente, después del diagnóstico de neoplasia, los pacientes con Cáncer usualmente reciben mayor atención médica y exámenes más frecuentes que pueden detectar de manera más temprana la incidencia de tuberculosis después del diagnóstico de Cáncer. Sin embargo, después de iniciada la quimioterapia, el diagnóstico de tuberculosis fue más frecuente durante este tratamiento, incrementando el riesgo de infección o reactivación de tuberculosis. En especial los regímenes en terapia con carboplatinos, análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales y trasplante de células hematopoyéticas generan una

inmunosupresión más profunda con respecto a otras terapias, aumentando el riesgo de reactivación de la tuberculosis. El régimen de tratamiento asociado más prevalente fue la quimioterapia (58.9%) teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes estuvieron asociados a neoplasia hematológica, continuando con el manejo quirúrgico (cirugía 20%) en tumores sólidos y estadios I - II y en menor proporción manejo conjunto radioterapia y quimioterapia (8.9%), radioterapia (6.7%) y en igual proporción hormonoterapia y terapia conjunta quimioterapia, radioterapia y cirugía con el 2.2%. El tipo de tratamiento dependió de la neoplasia, el estadio y el compromiso de órgano sólido.



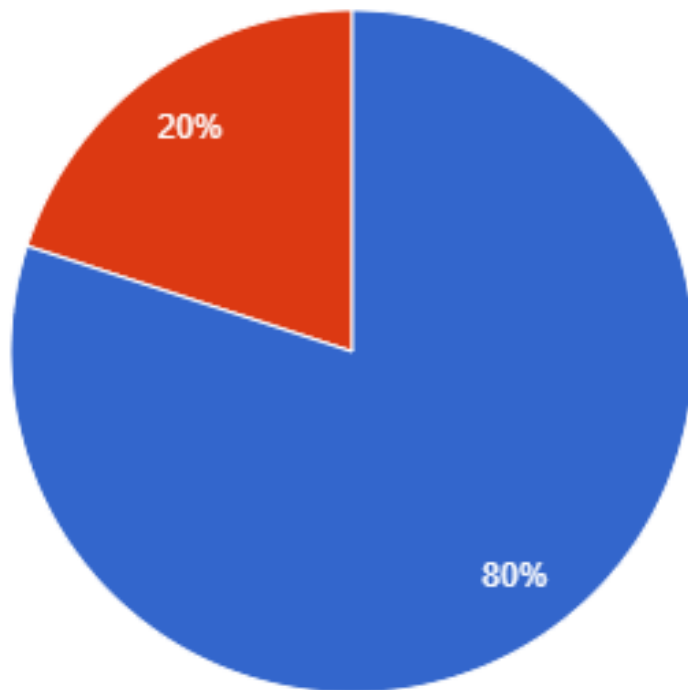
Counts/frequency: Cirugía (18, 20.0%), Radioterapia (6, 6.7%), Quimioterapia (53, 58.9%), Hormonoterapia (2, 2.2%), Yodo terapia (0, 0.0%), Ninguno (1, 1.1%), Radioterapia y Quimioterapia (8, 8.9%), Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia (2, 2.2%)

En cuanto a las comorbilidades, se considera que la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica se consideran como factores bajo riesgo para tuberculosis, sin embargo en el estudio otras comorbilidades (complicaciones de pos operatorios y otras infecciones) estuvieron asociadas con un 57.8%, como segunda comorbilidad prevalente se encuentra la hipertensión arterial (22.2%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 11.1% , asociación hipertensión arterial y diabetes mellitus (5.6%) y la diabetes mellitus 3.3%. dado la edad, el predominio en varones y el alto riesgo cardiovascular, no se reportó enfermedad coronaria como comorbilidad asociada durante el siguiente estudio.

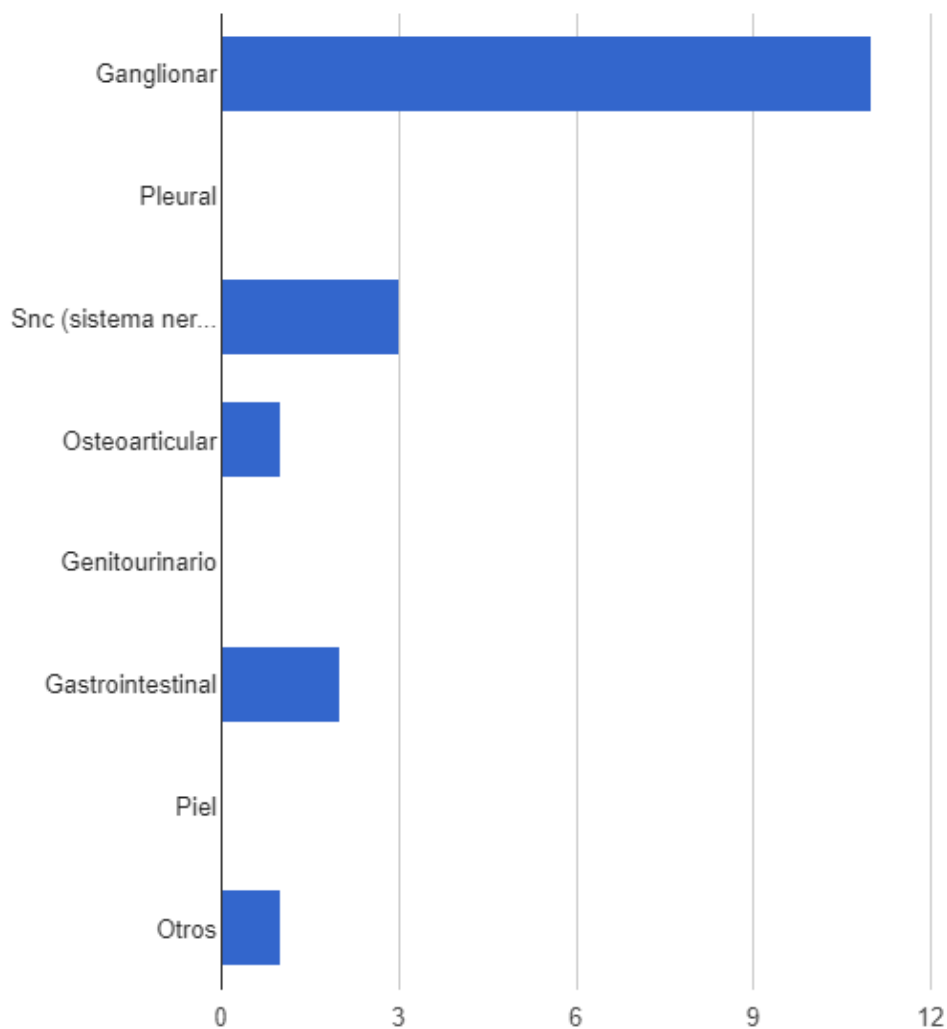


Counts/frequency: Hipertensión arterial (20, 22.2%), Diabetes mellitus (3, 3.3%), Enfermedad pulmonar (10, 11.1%), Enfermedad coronaria (0, 0.0%), Otras (52, 57.8%), Hipertensión arterial y Diabetes mellitus (5, 5.6%)

Después de la estratificación del Cáncer, la incidencia de tuberculosis dependiendo de los factores de riesgo y la difícil diferenciación entre neoplasia e infección, se demostró la prevalencia de tuberculosis pulmonar en 72 pacientes (80%) con respecto a la tuberculosis extrapulmonar 18 pacientes (20%).

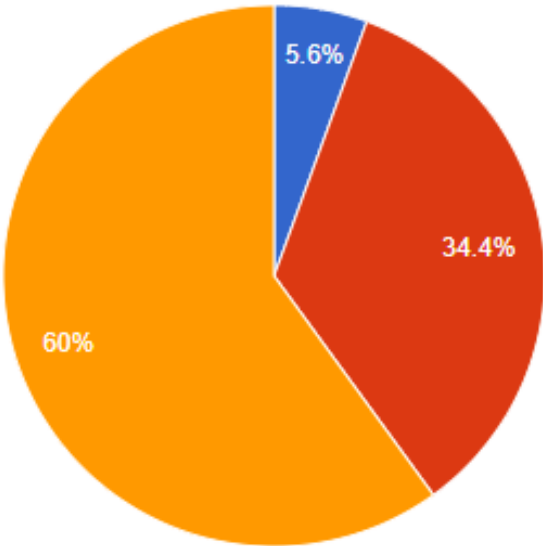


La tuberculosis extrapulmonar usualmente no es de causa infecciosa y es concomitante a enfermedad pulmonar. La mayoría son subdiagnosticados, asociado a Cáncer primario y / o metastásico, evaluando a los pacientes desde el punto de vista oncológico, sin embargo, la existencia de tuberculosis pulmonar soporto la búsqueda y el diagnóstico temprano de tuberculosis extrapulmonar dando mayor veracidad a los hallazgos radiológicos y a la toma de cultivos. La mayoría de pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar estuvieron asociados al compromiso ganglionar (61.1%), seguido del compromiso del SNC (16.7%), gastrointestinal (11.1%) y osteoarticular (5.6%).



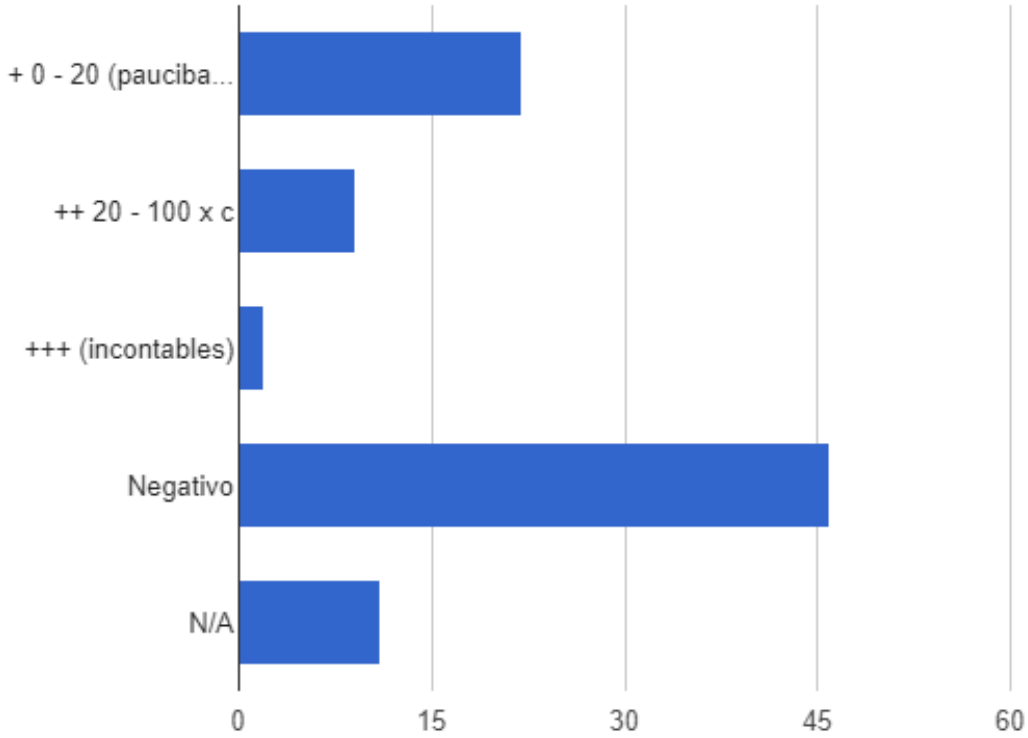
Counts/frequency: Ganglionar (11, 61.1%), Pleural (0, 0.0%), Snc (sistema nervioso central) (3, 16.7%), Osteoarticular (1, 5.6%), Genitourinario (0, 0.0%), Gastrointestinal (2, 11.1%), Piel (0, 0.0%), Otros (1, 5.6%)

En cuanto a la relación tuberculosis y Cáncer el 60% de los pacientes no tenían el reporte del Elisa para VIH, y en el 34.4% el reporte fue negativo. Solo 5 pacientes, (5.6%) de los pacientes tuvieron la prueba positiva, considerando un importante factor de riesgo para la reactivación de tuberculosis latente. La organización mundial de la salud recomienda que todos los pacientes con reporte positivo de VIH deben tener screening para tuberculosis y considerar manejo profiláctico según el resultado, evaluando el riesgo de tuberculosis de manera individual sobre todo en pacientes con riesgo intermedio para adquirir la enfermedad.



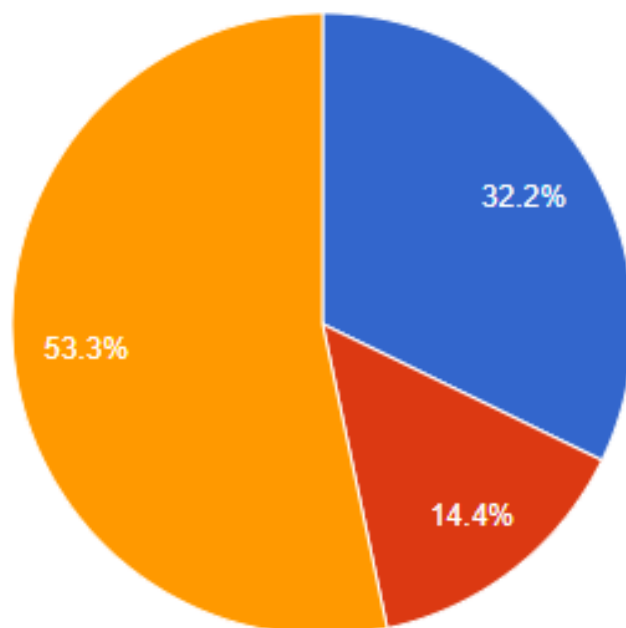
Counts/frequency: Positivo (5, 5.6%), Negativo (31, 34.4%), Desconocido (54, 60.0%)

Los procedimientos de laboratorio para la detección de bacilos ácido alcohol resistente mediante baciloscopia o cultivo, tanto en medio sólido como líquido son procedimientos convencionales, de bajo costo y accesibles al área de la salud, así el cultivo es el Gold standard para el diagnóstico de tuberculosis; sin embargo, requiere hasta 8 semanas de espera para la obtención del resultado. Dentro del estudio se tomaron como medios diagnósticos el reporte microbiológico ya sea por baciloscopia, lavado bronco alveolar o biopsia con hallazgos de necrosis de caseificación, cultivo y PCR para *Mycobacterium tuberculosis*. Dentro del estudio el 36% de los pacientes presentaron reporte de baciloscopia positivo, el 51.1% reporte negativo y en el 12.2% de los casos no se encontró reporte de estas baciloscopias a pesar de generarse la solicitud.



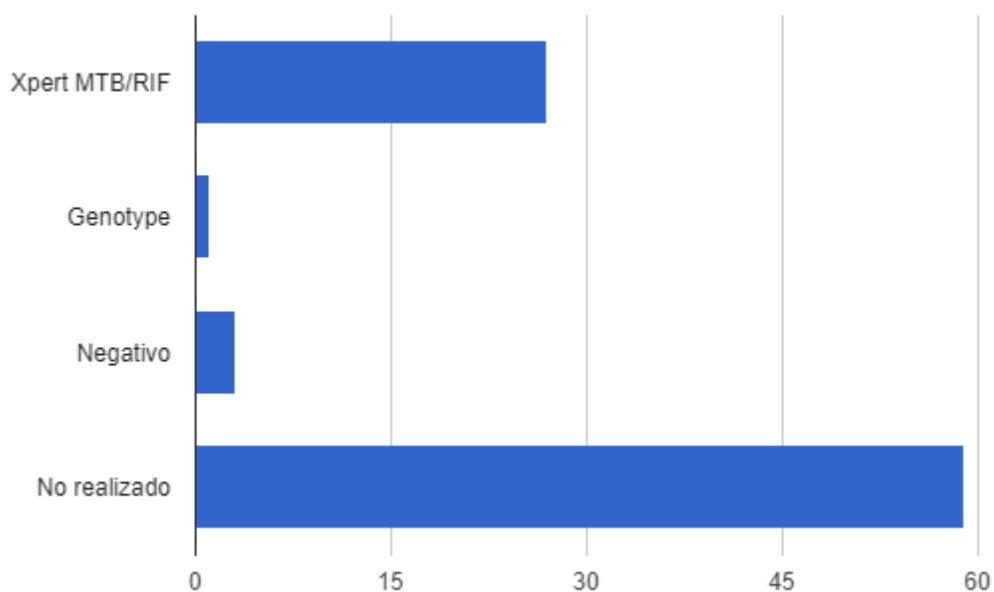
Counts/frequency: + 0 - 20 (paucibacilar) (22, 24.4%), ++ 20 - 100 x c (9, 10.0%), +++ (incontables) (2, 2.2%), Negativo (46, 51.1%), N/A (11, 12.2%)

En cuanto al reporte de cultivos, el 32.2% de los pacientes presentaron cultivo positivo tanto en medio solido como líquido, el 14.4% tuvieron resultado negativo y el 53.3% no se obtuvo reporte en la historia clínica, dado por fallecimiento del paciente, pérdida de seguimiento, no procesamiento o toma de la muestra o sin descripción en la historia clínica.



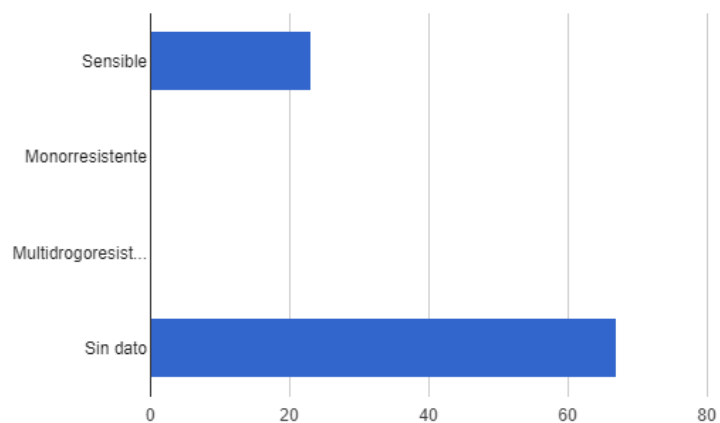
Counts/frequency: Positivo (29, 32.2%), Negativo (13, 14.4%), Sin dato (48, 53.3%)

Las pruebas de PCR mediante amplificación de la secuencia del *Mycobacterium tuberculosis* por secuencias específicas de rRNA son pruebas de alta tecnología, con la obtención de reporte en corto tiempo, sin embargo, con altos costos en salud. Adicionalmente tienen la función de determinar multidrogoresistencia a los medicamentos de primera línea, para definir un mejor tratamiento. En la revisión de historias clínicas solo el 30% de los pacientes se realizó Genexpert, Genotype 1.1% que fue referido a un paciente con eritrodermia medicamentosa (DRESS), a la primera línea de tratamiento, con posterior suspensión del manejo inicial, considerándose realización de Genotype a descartar multidrogoresistencia y determinar la segunda línea de tratamiento, dada evolución tórpida del paciente. El resultado fue negativo en el 3.3% de los pacientes y en el 65.6% de los pacientes el Genexpert no fue realizado, la razón puede estar asociada a que solo se procesaron muestras en esputo, mientras que en reportes de biopsia no se realizó el procesamiento de la patología, generando una falencia importante en la obtención de un diagnóstico oportuno si se considera que esta es una herramienta de gran importancia para la identificación temprana de la enfermedad y descartar la multidrogoresistencia.



Counts/frequency: Xpert MTB/RIF (27, 30.0%), Genotype (1, 1.1%), Negativo (3, 3.3%), No realizado (59, 65.6%)

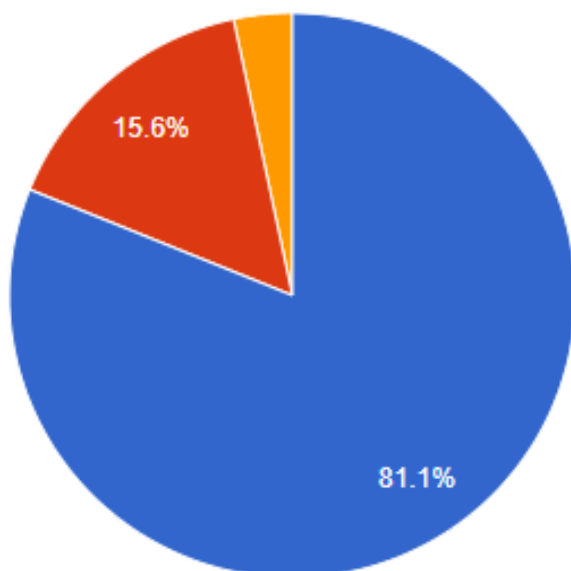
En la revisión de las historias clínicas, ninguno de los pacientes presentó hallazgos en las pruebas de PCR positivos para multidrogoresistencia. El 25.6% de los pacientes fue sensible a los medicamentos de primera línea, el 74.4% de los pacientes no se obtuvo reporte del Genexpert o Genotype.



Counts/frequency: Sensible (23, 25.6%), Monorresistente (0, 0.0%), Multidrogoresistente (0, 0.0%), Sin dato (67, 74.4%)

En cuanto a la clínica, el principal síntoma estuvo asociado a la presencia de tos con el 81% de los pacientes, sin embargo otras características clínicas como la fiebre y la pérdida de peso no se pudieron determinar si estaban asociadas a la enfermedad neoplasia o infección por tuberculosis, dado el régimen de tratamiento con complicaciones asociadas principalmente a la neutropenia febril y estado avanzado de la enfermedad (estadio IV) considerando estos hallazgos de afectación multifactorial.

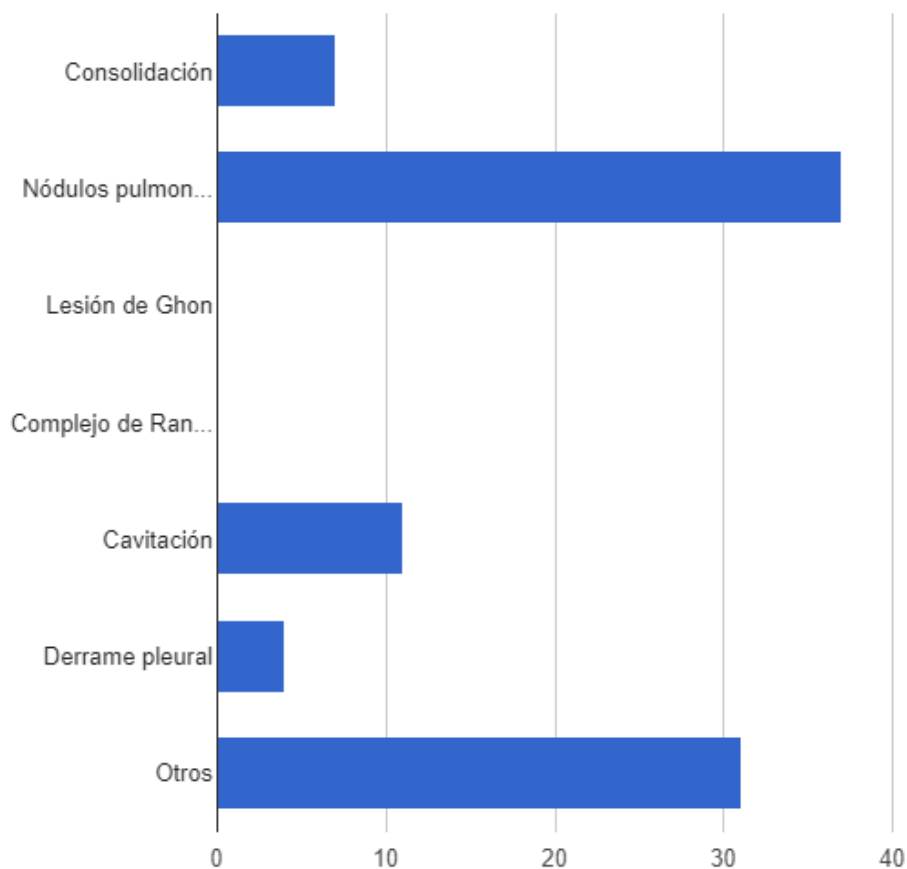
SINTOMAS RESPIRATORIOS



Counts/frequency: Si (73, 81.1%), No (14, 15.6%), Sin dato (3, 3.3%)

En los hallazgos radiológicos, el grado de inmunosupresión determina el riesgo de la infección; sin embargo, entre la relación tuberculosis y Cáncer, no es posible determinar si se trata de una infección primaria / reactivación vs proceso neoplásico metastásico. Dentro de las variables que se encontraron en el estudio, el hallazgo radiológico por tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) fueron los nódulos pulmonares con un 41.1% siendo la característica radiológica principal evaluada durante la revisión de las historias clínicas, inclusive considerando tratamiento empírico asociado a la condición del paciente. Otros hallazgos como cavitación (12.2%), consolidación (7.8%) y derrame pleural (4.4%) fueron encontrados en menor proporción y se consideró realización de otros métodos diagnósticos (fibrobroncoscopia + lavado bronco alveolar + biopsia) para la consecución del aislamiento microbiológico. Dentro de otros hallazgos radiológicos (34.4%), se obtuvieron reportes asociados a cambios fibróticos, masas pulmonares, engrosamiento pleural y silico antracosis. El árbol en gemación se encontró en predominio en los pacientes hospitalizados considerando un proceso infeccioso activo vs diseminación neoplásica.

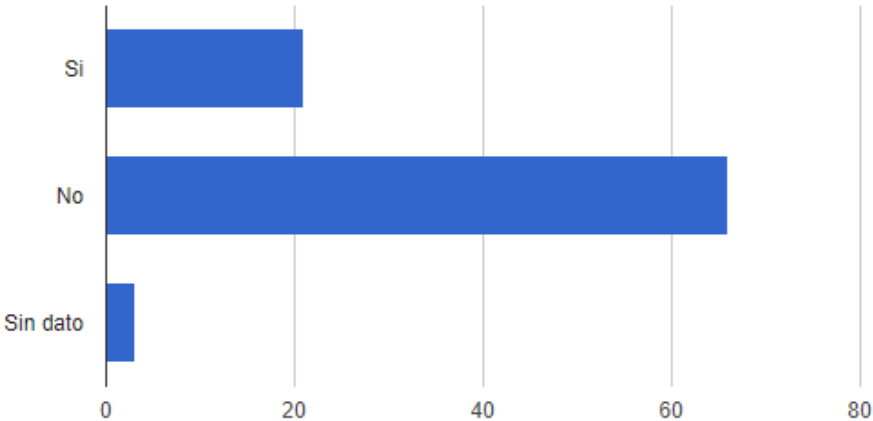
HALLAZGOS RADIOLOGICOS



Counts/frequency: Consolidación (7, 7.8%), Nódulos pulmonares en Tb miliar (37, 41.1%), Lesión de Ghon (0, 0.0%), Complejo de Ranke (0, 0.0%), Cavitación (11, 12.2%), Derrame pleural (4, 4.4%), Otros (31, 34.4%)

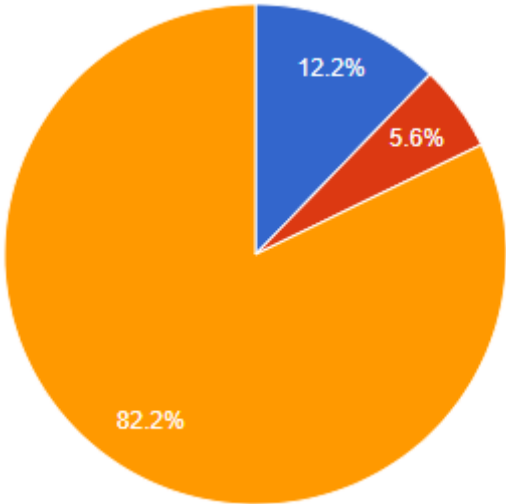
En cuanto a la búsqueda activa de tuberculosis latente en pacientes con factores de riesgo, solo el 23.3% de los casos se realizó la búsqueda activa mediante estudios invasivos en relación a lavado bronco alveolar o biopsia de los diferentes órganos comprometidos, el 73.3% de los pacientes no se consideró ningún estudio asociado a descartar la enfermedad tuberculosa, dado por la presencia de estudios previos que confirmaban la enfermedad o por la condición clínica de los pacientes. Sin embargo, se ha de anotar que el screening para tuberculosis en este tipo de pacientes solo se realizó mediante la solicitud de PPD en el 17% de los casos, no realizando un estudio completo a pesar de existir una amplia variedad de métodos diagnósticos (IGRA, QUANTIFERON TB - GOLD, T-SPOT.TB), para determinar el inicio profiláctico de medicación antituberculosa.

BUSQUEDA ACTIVA DE LA TUBERCULOSIS LATENTE



Counts/frequency: Si (21, 23.3%), No (66, 73.3%), Sin dato (3, 3.3%)

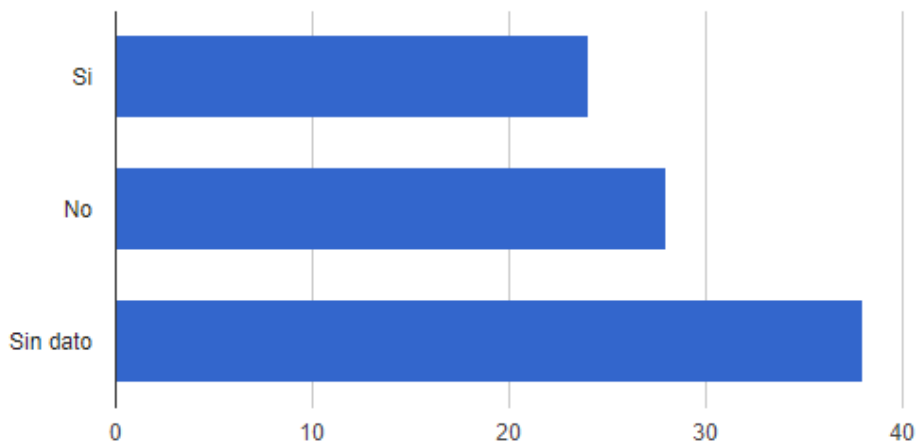
PPD



Counts/frequency: Positivo (11, 12.2%), Negativo (5, 5.6%), No realizado (74, 82.2%)

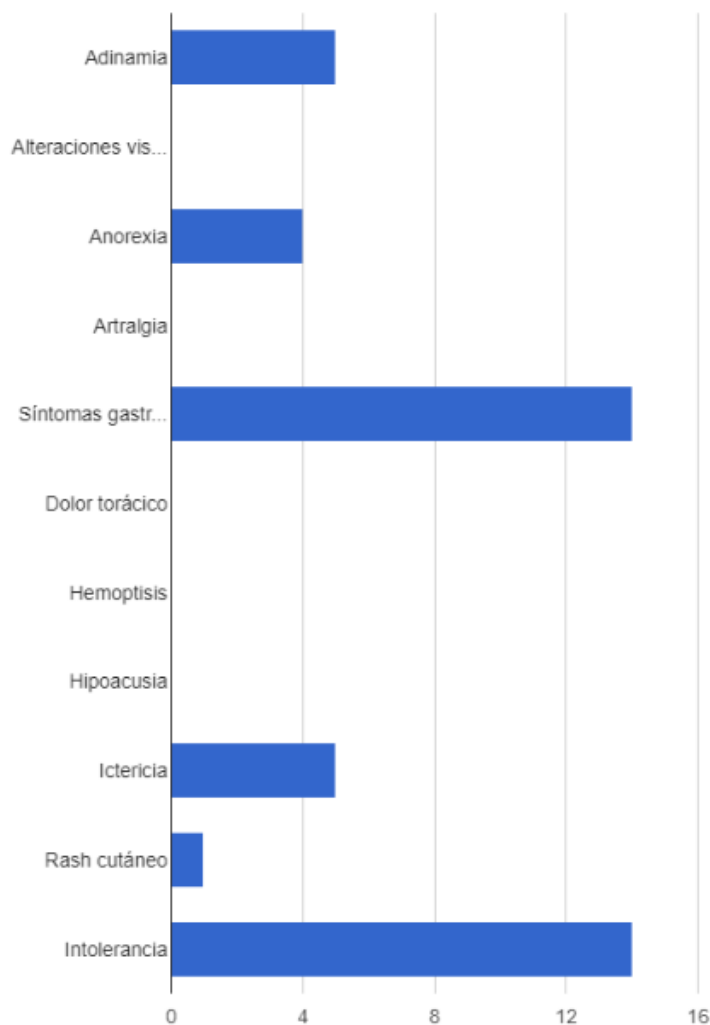
Los pacientes que fueron diagnosticados con tuberculosis pulmonar activa, fueron valorados tanto por el servicio de neumología como infectología, indicando en algunos casos en manejo conjunto el inicio de terapia intensiva con el tetraconjugado para tuberculosis (HRZE), dado que los reportes de laboratorios mostraron sensibilidad a la medicación de primera línea, con suspensión de la terapia oncológica hasta el control del proceso infeccioso. Es conocido en la literatura clínica que los síntomas asociados al manejo están derivados en los procesos de hepatotoxicidad a la medicación (26.27%), descritos por síntomas gastrointestinales e intolerancia 58.3%, ictericia 20.8%, adinamia y anorexia 36% y rash cutáneo 4.2%. Solo tres pacientes suspendieron el tratamiento antituberculoso, dos por toxicidad hepática y uno de ellos en común acuerdo con los familiares suspendió el manejo, así como el tercer paciente se cambió a medicación de segunda línea, validado por el CERCET dado que presentó eritrodermia medicamentosa.

SINTOMAS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO



Counts/frequency: Si (24, 26.7%), No (28, 31.1%), Sin dato (38, 42.2%)

SINTOMAS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO

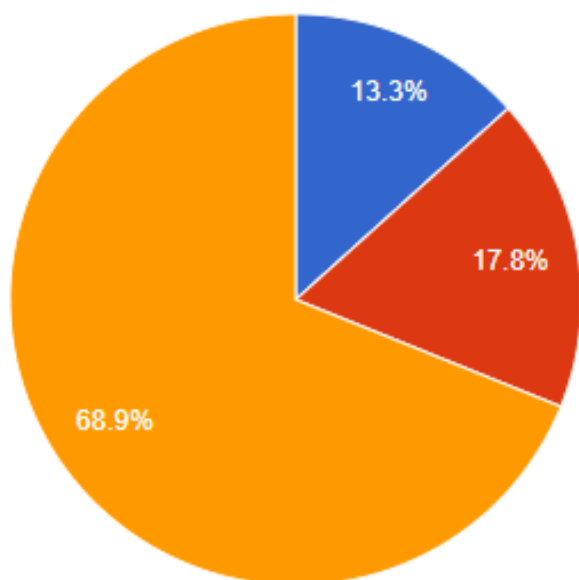


Counts/frequency: Adinamia (5, 20.8%), Alteraciones visuales (0, 0.0%), Anorexia (4, 16.7%), Artralgia (0, 0.0%), Síntomas gastrointestinales (14, 58.3%), Dolor torácico (0, 0.0%), Hemoptisis (0, 0.0%), Hipoacusia (0, 0.0%), Ictericia (5, 20.8%), Rash cutáneo (1, 4.2%), Intolerancia (14, 58.3%)

En cuanto al seguimiento posterior al inicio del manejo antituberculoso, se citaron a control cada 4 semanas por las diferentes especialidades, con control de transaminasas, así como reporte de baciloscopia seriada a los 2 – 4 y 6 meses para verificar negatividad de los resultados y cultivo de control pos tratamiento a los 5 meses para definir curación de la enfermedad. Se hizo seguimiento telefónico por parte del servicio de infectología a cargo del personal enfermería de la institución, para determinar adherencia al tratamiento dado que en la mayoría de los casos la medicación no era administrada en el Instituto Nacional de Cancerología. Solo un tercio de la población del estudio

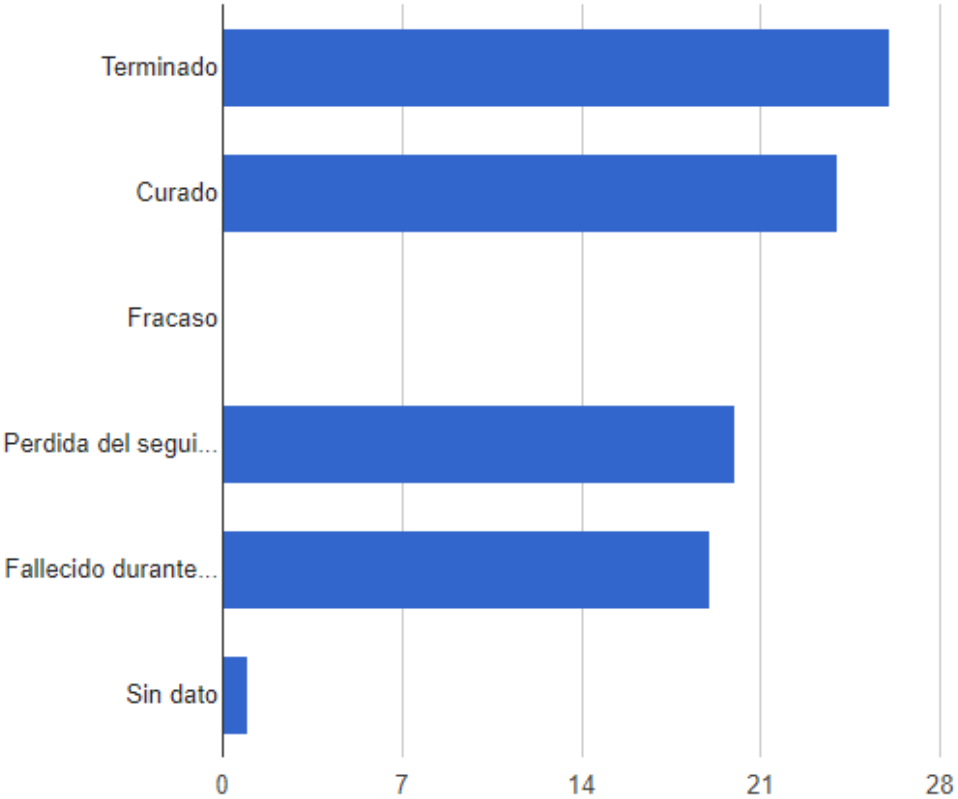
(30.3%), acudió con los reportes a la consulta, todos con resultados negativo, sin generar cambios en el esquema de tratamiento. En cuanto al cultivo de control solo se reportó el 13.3% de los pacientes con resultado negativo y definiendo “curación de la enfermedad”, el resto de los reportes no fueron procesados en el instituto dado por el seguimiento externo, por no expectoración posterior al tratamiento o por pérdida del seguimiento de los pacientes. En ninguno de los pacientes se logró descartar por cultivo infección por *Mycobacterias no tuberculosas*.

CULTIVO DE CONTROL POS TRATAMIENTO TBC



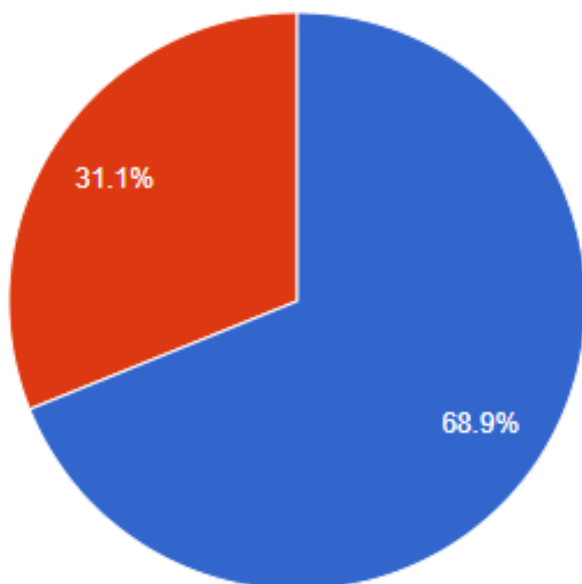
Counts/frequency: Si (12, 13.3%), No (16, 17.8%), Sin dato (62, 68.9%)

Como resultado final, se encontró que el 54% de la población en estudio termino el tratamiento antituberculoso, pero solo el 26.7% se consideró curado dado reporte de cultivo en dos oportunidades negativo, considerando egreso del programa por parte del servicio de infectología con controles anuales. Hubo una pérdida de seguimiento del 22.2% por no asistencia a los controles o remisión a otras instituciones para su seguimiento por parte de la EPS. Desafortunadamente se presentó el fallecimiento de 19 pacientes (21%) dado por estadio avanzado de la enfermedad neoplásica, complicaciones secundarias al tratamiento oncológico (neutropenia febril severa) o falla multiorgánica.



Counts/frequency: Terminado (26, 28.9%), Curado (24, 26.7%), Fracaso (0, 0.0%), Perdida del seguimiento (20, 22.2%), Fallecido durante el tratamiento (19, 21.1%), Sin dato (1, 1.1%)

Por último, en el seguimiento de los pacientes posterior a la terminación de tratamiento, se encontró que el 68.9% de los pacientes continuaron vivos con control de su enfermedad de base y comorbilidades, acudiendo a los controles asignados por la especialidad; sin embargo, el 31.1% fallecieron posterior a la terminación del tratamiento antituberculoso en relación al proceso neoplásico.



Counts/frequency: Vivo (62, 68.9%), Muerto (28, 31.1%), Sin dato (0, 0.0%)

3. DISCUSION

La identificación y el tratamiento de personas con infección por *Mycobacterium tuberculosis* es un componente esencial en el control y tratamiento de la enfermedad; y el Cáncer un factor de riesgo importante para el desarrollo de la misma.

El riesgo de tuberculosis en pacientes con Cáncer es alto y difiere del tipo de neoplasia, así como su aparición posterior al inicio del tratamiento, asociado a la quimioterapia. La presencia de tuberculosis fue más alta en malignidad hematológica, sin embargo, la presencia de tuberculosis suele ser multifactorial dado por la inmunosupresión propia del Cáncer, el tratamiento especialmente la quimioterapia y las comorbilidades propias de cada paciente, que incrementan la susceptibilidad de ambas patologías, determinando el riesgo de manera individual.

Las limitaciones del estudio estuvieron asociadas a la pérdida de seguimiento de los pacientes dado por manejo extrainstitucional de la tuberculosis, mala adherencia al tratamiento o suspensión por falla hepática o por enfermedad neoplásica no controlada con desenlace fatal.

No se encontraron casos asociados a tuberculosis multidrogoresistente y el único caso asociado a medicación de segunda línea, estuvo asociado a reacción medicamentosa (DRESS) con los medicamentos de primera línea. En los pacientes con cultivo pendiente no se descartó infección por *Micobacterias no tuberculosas*, aunque se considera que esta infección es de baja prevalencia en el país, considerando baja incidencia de la enfermedad.

Hay una importante falencia en el screening de los pacientes con búsqueda de tuberculosis, dado que no se utilizan todos los métodos diagnósticos disponibles que hay en el mercado y que no se realizan en el Instituto Nacional de Cancerología, enfocándose en descartar avance de la enfermedad neoplásica más que en los procesos infecciosos; sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril se hicieron toma de todos los cultivos y biopsias para descartar la enfermedad, incluso si la condición clínica del paciente lo amerita se consideró el inicio empírico de tetraconjugado aun sin aislamiento microbiológico.

4. CONCLUSIONES

Colombia, es considerado un país con carga intermedia para tuberculosis, dado por la condición socio económica, la migración y las falencias en el sistema de salud; asociado a esto, las comorbilidades dadas por la inmunosupresión por Cáncer y su tratamiento, determinan un mayor factor de riesgo para la asociación tuberculosis / Cáncer. Es necesario implementar medidas tempranas para el control de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* e impactar en la morbi – mortalidad de los pacientes con Cáncer.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Global tuberculosis report 2018. World Health Organization.
2. López P, Martha. Informe de eventos tuberculosis en Colombia. Instituto nacional de salud proceso de vigilancia y análisis de riesgo en salud pública.2017.
3. Fadul Santiago, López Martha. Protocolo de vigilancia en salud publica tuberculosis. grupo de enfermedades transmisibles, equipo de micobacterias. Instituto nacional de salud Colombia 2016
4. International agency for research on cancer. world health organization. Colombia source: Globo can 2018
4. La tuberculosis en la región de las Américas: Informe regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Organización Panamericana de la Salud. Washington, Estados Unidos. 2013.
5. Plan strategic "Hacia el fin de la Tuberculosis" Colombia 2016 - 2025; Convenio 519 de 2015
6. Matthew P. Cheng, Claire Nour Abou Chakra; Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and metanalysis
7. Joumana Kmeid, Prathit A. Kulkarni. active Mycobacterium tuberculosis infection at a comprehensive cancer center, 2006 - 2014. BMC Infectious Diseases 2019
8. Gi Hyeon Seo, Min Jae Kim. Cancer - specific incidence rates of tuberculosis a 5-year nationwide population - based study in a country with an intermediate tuberculosis burden. Seo et al. Medicine 2016
9. Kawamura Ichiro MD. Infection control for extrapulmonary tuberculosis at a tertiary care cancer center. American Journal of Infection Control. 2014
10. Hirashima Tomonori, Tamura Yoshitaka. Efficacy and safety of concurrent anti - cancer and anti - tuberculosis chemotherapy in Cancer patients with active Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study. BMC Cancer 2018
11. Ai Jing - Wen. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerging microbes and infections 2016.
12. Simonsen Dennis, Farkas Dora. Increased risk of active tuberculosis after cancer diagnosis. Journal of Infection 2017.
13. Ho James Chung - man. Management of co - existent tuberculosis and lung cancer. Lung cancer 2018
14. Shebl. Fatma. Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. Institute National Of Health 2011
15. Jacobs, Ramon. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. International Journal of Mycobacteriology 2015.

16. Dobler, Claudia. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and hematological malignancies: a systematic review and meta - analysis. *Eur. Respir J.* 2017
17. Cheng, Matthew. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analyses. *Infectious Diseases society of America* 2017.
18. Tian, Yansheng. Clinical End- Points associated with Mycobacterium tuberculosis and lung cancer: Implications into Host - Pathogen Interaction and Coevolution. *BioMed Research International.* 2015.
19. Su Yi- Fong, Vincent. Latent Tuberculosis Infection and the Risk of Subsequent Cancer. *Md-journal* 2016.