UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Francisco Javier Ovalle Meyer

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2021

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. FRANCISCO JAVIER OVALLE MEYER 201512550 2994909630101

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García,** profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el treinta de septiembre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

ebvs
197_21MCOGG

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de **la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que el estudiante:

1. FRANCISCO JAVIER OVALLE MEYER 201512550 2994909630101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes y revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el treinta de septiembre de dos mil veintiuno

USAC
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano

ealvs
197_21MCCGG

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021

Guatemala, 30 de septiembre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informó que yo:

1. FRANCISCO JAVIER OVALLE MEYER

Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes

Revisor: Dr. Jaime Alberto Bueso Lara

Reg. de personal 11,048

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

eavs
197_21MCOGG

AGRADECIMIENTOS

A Dios	A nuestro Ser Supremo que nos dio la vida, nos acompaña en cada paso y por permitirme alcanzar esta meta.
A mis padres	Javier y Lucrecia Ovalle quienes con amor, paciencia y esfuerzo me han permitido cumplir hoy una meta. Por inculcar en mí, el ejemplo de esfuerzo y perseverancia, ser el motor que me impulsa a seguir adelante y brindarme su apoyo incondicional.
A mis hermanos	Andrea, Gabriela y Kevin Ovalle por apoyo incondicional, por festejar mis logros y animarme en los momentos difíciles.
A mi *Alma Mater*	La Universidad de San Carlos de Guatemala y sus docentes por brindarme las herramientas necesarias para crecer profesionalmente.
A mi asesor, Dr. Antonio Rodríguez	Por su tiempo y apoyo en la elaboración de este trabajo, por siempre brindarme sus consejos y ayudarme a llegar al final .
A mi revisor Dr. Jaime Bueso	Por su tiempo y apoyo en la elaboración de este trabajo, por brindarme sus consejos y recomendaciones para alcanzar mi objetivo.
A mis amigos	Por hacer más fácil el camino, por celebrar nuestros logros y apoyarnos en los momentos difíciles, por todos las risas, lágrimas y experiencias juntos.
A mi familia	Por todo su apoyo, ánimos y muestras de cariño.

ÍNDICE

Prólogo i

Introducción ii

Objetivos iv

Métodos y técnicas v

Contenido temático

Capítulo 1. Coinfección por *M. tuberculosis* y VIH en adultos 1

Capítulo 2. Diagnóstico de infección por tuberculosis en personas con VIH 20

Capítulo 3. Tratamiento de la tuberculosis en personas con VIH 31

Capítulo 4. Complicaciones durante el tratamiento de la coinfección TB/VIH…. 43

Capítulo 5. Análisis 50

Conclusiones 54

Recomendaciones 55

Referencias bibliográficas 56

Anexos 70

Índice de tablas 75

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

La enfermedad producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una enfermedad infecciosa, crónica, degenerativa y prevenible, que destruye el sistema inmune de la persona infectada exponiéndola a la infección por agentes infecciosos que normalmente no causan enfermedad y otras condiciones como el cáncer que pueden producir la muerte de una manera temprana. Una de estas infecciones oportunistas es la causada por *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis (TB) es una enfermedad que, con el tratamiento correcto, es curable, pero se complica cuando se presenta conjuntamente con infección causada por el VIH y que puede generar alta mortalidad. Debido a condiciones propias de ambas patologías, el diagnóstico y tratamiento de la coinfección es un proceso complicado y largo que requiere de experiencia, de una abordaje multidisciplinario y colaboración entre el paciente, el médico tratante y el sistema de salud pública.

Debido a la complejidad que surge del diagnóstico y tratamiento de estas patologías en el mismo individuo, surge la idea de desarrollar este documento para describir el diagnóstico y manejo de la coinfección por el VIH y *M. tuberculosis*. En el cual, el primer capítulo desarrolla la fisiopatología y la epidemiología de las patologías por separado y luego en conjunto. El segundo capítulo se refiere al diagnóstico por los diferentes medios disponibles. En el tercero y cuarto capítulos se exponen las medidas terapéuticas, el seguimiento al tratamiento y las complicaciones que pueden surgir durante el mismo, El quinto capitulo consta de un análisis sobre la información obtenida y la disponible en Guatemala.

Posteriormente, se presentan las conclusiones a las que se llegó luego de la recolección y análisis de la información con las que se da respuesta a las preguntas planteadas al inicio del proceso de investigación.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA) es producido por el VIH que fue identificado por primera vez en 1981. En 2019, según estimaciones del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), alrededor de 37.7 millones de personas se encontraban infectadas.[1] En Guatemala, la vigilancia del VIH se inicia en 1984, pero no fue sino hasta 2004 cuando el programa de vigilancia incluyó factores como coinfección con tuberculosis, uso de antirretrovirales, mujeres en periodo de gestación, medición del costo de la enfermedad y monitoreo de la mortalidad. En 2018 las unidades de atención integral de Guatemala reportaron 3548 casos nuevos de VIH. En 2019 ONUSIDA estima que, alrededor de 36 000 personas, viven con la infección del VIH y que al menos 1200 personas fallecieron por enfermedades relacionadas al SIDA.[2]

La TB es una enfermedad producida por el bacilo *M. tuberculosis*. En 2019 se estimó que alrededor de 10 millones de personas enfermaron de TB y la situaron como una de las 10 primeras causas de muerte secundaria por un solo agente infeccioso, el 8.2 % de las infecciones las padecieron personas con VIH. Se considera que, alrededor de 200 mil personas murieron por TB entre personas VIH-positivas. En Guatemala, para 2019 se reportó una prevalencia de casos de coinfección TB/VIH de aproximadamente 409 casos.[3]

Más de la mitad de los casos de TB asociada al VIH no se detectan[3] debido a factores como el cuadro sintomático atípico y disminución de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas causado por la inmunosupresión. La población afectada, principalmente, pertenece a grupos de riesgo que, en América Latina representan hasta al 77 %[4] de nuevas infecciones por VIH, con mayor incidencia en países con ingresos medios y bajos. La TB históricamente se ha asociado a la pobreza y al hacinamiento. A lo anterior, se suma el estigma social que sufren las personas que se contagian; sistemas de salud que no están preparados para implementar programas sobre medidas preventivas; detección temprana y un seguimiento eficaz del tratamiento dificultan el control de la enfermedad, de efectos adversos y complicaciones relacionadas con un tratamiento combinado largo y que deberá continuar el resto de la vida; además de la aparición del VIH resistente al tratamiento y micobacterias resistentes a los medicamentos, aumentan el gasto público en salud y la mortalidad entre estos pacientes.

De acuerdo con lo anterior se planteó la pregunta: ¿Cómo se realiza el diagnóstico y qué manejo se da a los pacientes con coinfección TB/VIH? Para resolverla se propuso la redacción de una monografía compilatoria de tipo descriptivo. Para ello, se realizó una búsqueda en distintas bases de datos de literatura médica. Luego, se seleccionaron los documentos válidos, con menos de 5 años desde su publicación, que incluyeran información para describir la fisiopatología de la infección por VIH y la TB, las características clínicas y epidemiología de la coinfección TB/VIH. Además, debían contener datos que permitieran describir el proceso diagnóstico, detallar el tratamiento e identificar las posibles complicaciones. Luego, se sintetizó la información para redactar un documento final con un análisis de toda la información recopilada para responder a la interrogante planteada.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir el diagnóstico y el manejo de los pacientes adultos con coinfección TB/VIH.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de coinfección TB/VIH.

2. Describir los medios diagnósticos de imagen, microbiológicos y tamizaje de tuberculosis en personas con diagnóstico de infección por VIH.

3. Detallar el esquema de tratamiento para adultos con coinfección de TB/VIH.

4. Identificar las complicaciones del tratamiento en pacientes con coinfección TB/VIH.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio: se realizó una investigación documental tipo monografía de compilación, por medio de la búsqueda de publicaciones en línea: artículos de revistas, metaanálisis, libros, guías, manuales. Con el fin de describir el diagnóstico y manejo de pacientes adultos con diagnóstico de coinfección del VIH y *M. tuberculosis*.

Diseño: documental descriptivo.

Fuentes de información: se realizó una revisión en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Scielo e Hinari y mediante motores de búsqueda: Google Académico y MD Consult, de publicaciones en línea de revistas, libros, guías y manuales en idiomas español e inglés. Se incluyeron artículos originales, de revisión y observacionales, excluyendo aquellos anteriores a 2016 o cuyo texto completo no estuviera disponible, además de información en sedes web y video conferencias con publicación y actualización no mayor a 5 años atrás.

Descriptores: La búsqueda se llevó a cabo por medio de los siguientes términos, en español: “coinfección”, “tuberculosis”, “VIH”, “tratamiento”, “diagnóstico”, “epidemiología”, “complicación”, “seguimiento”, “inmunología”, “fisiopatología”, “efectos adversos”, “resistencia”, en inglés: “HIV”, “diagnosis”, “co-infection”, “treatment”, “complication”, “follow up”, “inmunology”, “phisiopatology”, “side efects”, “resistence” y “complications”. Se utilizaron los filtros “free full text”, “adults” y se tomó en cuenta que el año de publicación se encontrara dentro del rango establecido.

Selección de materiales utilizados: se presenta una matriz sobre el tipo de estudio, los términos y la cantidad de artículos utilizados para la síntesis de la información presente en este documento (Anexo 1 y 2).

Gestor bibliográfico: se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley.

CAPÍTULO 1. COINFECCIÓN POR *M. TUBERCULOSIS* Y VIH EN ADULTOS

SUMARIO

- Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Infección por *M. tuberculosis*.
- Coinfección *M. tuberculosis* y VIH.

La fisiopatología que involucra al VIH y a *M. tuberculosis* suele ser compleja, principalmente, los mecanismos que utilizan para eludir el sistema inmunológico del hospedador. Asimismo, la interacción entre el VIH y *M. tuberculosis* promueve el avance de ambas patologías y producen una patología singular.

1.1 Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana

En el verano de 1981, los centros de control de enfermedades de Estados Unidos (CDC), reportan los primeros casos de lo que se conocería como SIDA. El VIH fue identificado como agente etiológico de la enfermedad en 1983 y dos años después se desarrolla la primera prueba de enzimoinmunoanalisis de absorción, ELISA, siglas del nombre en inglés, para el diagnóstico de la enfermedad.[5]

Las personas infectadas por el VIH, según los CDC de Estados Unidos, se clasifican con base en el conteo de linfocitos T CD4+ y las enfermedades asociadas con la infección del virus. Un caso confirmado de infección por VIH puede clasificarse en una de cinco diferentes etapas (0, 1, 2, 3 o desconocido). El paciente clasificado en etapa 0 presenta resultados discordantes, que pueden indicar una infección temprana por VIH en la que a un resultado negativo o indeterminado le sigue, dentro de los 6 meses posteriores, un resultado positivo. Cuando el diagnóstico se confirma se debe realizar conteo de linfocitos T CD4+ para determinar la etapa (Tabla 1). Si no se cuenta con el recuento de linfocitos T CD4+ se puede utilizar el porcentaje de linfocitos T CD4+ y, si no se cuenta con ninguno, se debe clasificar como etapa desconocida. Se clasifica en estadio 3 o enfermedad avanzada (SIDA) si se diagnóstica una o más enfermedades oportunistas, independientemente, de los resultados del conteo de linfocitos T CD4+[6]. Las enfermedades oportunistas incluyen:

- Cáncer invasor.
- Isosporosis intestinal crónica.
- Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Retinitis por citomegalovirus o enfermedad que no sea hepática, esplénica o ganglionar.
- Linfoma cerebral primitivo, de Burkitt o inmunoblastoide.
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Infección por complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansaii* extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Infección por *M. tuberculosis* en cualquier localización.
- Criptosporidiosis intestinal crónica.
- Neumonía a repetición.
- Síndrome de emaciación por VIH.
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Encefalopatía por VIH.
- Septicemia por *Salmonella*.
- Úlceras crónicas, bronquitis, esofagitis o neumonía por virus del herpes simple.
- Sarcoma de Kaposi.
- Histoplasmosis diseminada.
- Toxoplasmosis cerebral.[5]

Tabla 1. **Etapas 1 a 3 de la infección por VIH según el CDC**

	< 1año		**1-5 años**		**6 años, hasta la vida adulta**	
Etapa	Células/mm^3	%	Células/ mm^3	%	Células/ mm^3	%
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Conteo y porcentaje de linfocitos T CD4 para clasificar la etapa de infección por VIH, por edad. El conteo tiene prioridad diagnóstica sobre el porcentaje.

Fuente: Hall H, Whitmore S, Owen, Branson B, Mokotoff, Selik R, Revised Surveillance case definition for HIV infection United States ,2014.6

El VIH forma parte de la familia Retroviridae en la subfamilia de los lentivirus, que suelen causar trastornos neurológicos e inmunosupresores. Actualmente, se reconocen dos tipos del VIH, el primero el VIH-1 el cual posee cuatro genotipos: M, N, O y P.

El genotipo M, el más común, se subdivide en 11 subtipos denominados de la A a la K, así como un gran número de formas recombinantes circulantes y el VIH-2 el cual se identificó, por primera vez, en 1986 en pacientes de África Occidental. Se divide en grupos identificados con las letras de la A, a la F.[5,7]

El virión del VIH se describe de forma icosaédrica vista desde el microscopio electrónico[5], con múltiples proyecciones externas, conformadas por las principales proteínas de la membrana del virus, la glicoproteína externa gp 120 y la glicoproteína transmembrana gp 41. En el interior del virión se encuentra una cápside que contiene 2 copias del ARN de cadena positiva, las enzimas transcriptasa inversa (TI), integrasa y ARN de transferencia (ARNt).[7]

Como retrovirus más simples, el genoma del VIH contiene los genes *gag* que codifican para proteínas del centro del virión (cápside, matriz y de unión), el gen *pol* que codifica para enzimas del proceso de transcripción, retro transcripción e integración del genoma y el gen *env* que codifica las glucoproteínas de la membrana.[7] Pero, además, contiene al menos otros 6 genes importantes para modificación de la célula para favorecer a la reproducción viral. La diferencia entre los genomas del VIH-1 y el VIH-2 reside en que, el primero, contiene un gen *vpu* mientras que el segundo no, y el VIH-2 contiene un gen *vpx* del que carece el primero.[5]

La replicación del VIH inicia cuando entra en contacto con una célula susceptible, que exprese en su superficie la proteína CD4, la cual se encuentra de forma predominante en una subpoblación de linfocitos T, pero la expresan otras células como los monocitos/macrófagos y células dendríticas (CD).[5]

La proteína de membrana del VIH que se une a la molécula CD4 es la gp120, la cual, al fijarse, sufre un cambio conformacional que permite su unión a uno de los correceptores del virus, CCR5 o CXCR4. El uso de uno u otro determina el tropismo del virus. Se ha observado que el receptor CCR5 está asociado con la transmisión entre individuos y en todas las etapas de la infección, mientras que las cepas que usan CXCR4 están más asociadas con la infección en etapas posteriores o crónicas. Esto, posiblemente, se relaciona a la producción de factor derivado de células estromales (SDF-1) por las CD que interfiere con el uso del correceptor CXCR4 por parte del VIH-1 lo que favorece al virus con tropismo por CCR5.

Posteriormente, pueden presentarse una mutación en la gp120 lo que le permite interactuar con el correceptor CXCR4, en la infección crónica.[5,8,9]

Las CD, además, expresan niveles bajos de CD4, CCR5 y CXCR4 lo que las hace resistentes a la infección por VIH, pero expresan receptores de lecitina tipo C (DC-SIGN) que posibilita que el virus se adhiera mediante la gp120 y que facilita su diseminación hacia los linfocitos T CD4+.[5,7,8] Luego de interactuar con los correctores de la membrana de la célula, ocurre la fusión mediante la expresión de la gp41.[5,8]

Después de la fusión se inicia el proceso de internalización de la cápside viral, la cual contiene un complejo de preintegración que se dirige al núcleo de la célula infectada, este complejo es conformado por RNA viral, enzimas y proteínas accesorias.

En el complejo de preintegración se inicia la acción de la transcriptasa inversa que convierte la hebra simple de ARN en una doble cadena de ADN viral. Una característica especial de la TI del VIH es su propensión a errores lo que provoca la gran variabilidad entre los genomas de cada virión, incluso dentro del mismo sujeto infectado.[5]

Durante este proceso el complejo es vulnerable a inhibición por factores del hospedador. El primero de estos, es la proteína citoplasmática TRIM5-α que interfiere en el proceso de descapsidación para liberar el ARN viral, pero esta proteína interactúa muy poco con el VIH-1 por lo que es fácilmente eludido.[5,8]

Otra de los mecanismos de la inmunidad innata frente a los virus es la proteína APOBEC3, la cual se une a los viriones y estos, al ser liberados en el citoplasma de una nueva célula infectada, se une a la cadena de ADN negativa durante la transcripción inversa de ARN a ADN. Esto causa hipermutación del genoma viral. Este mecanismo puede evitarse mediante la activación del gen *vif* el cual marca la proteína APOBEC3 para su degradación proteolítica en el citoplasma.[5]

Una vez sintetizado el ADN viral, puede permanecer en el citoplasma o ingresar al núcleo. Se integra al ADN de la célula infectada por medio de la acción de la enzima integrasa, pero este proceso depende de la activación celular que le permite iniciar con la síntesis de proteínas.

Una vez está dentro del ADN celular, el ADN del virus se transcribe en moléculas de ARN mensajero (ARNm), las cuales son llevadas al citoplasma para dar lugar a las proteínas, enzimas y ARN genómico del VIH que, luego, se ensamblan en la membrana plasmática de la célula. A continuación, el virión adquiere su envoltura de la membrana celular mientras lleva consigo proteínas celulares, como las del sistema mayor de histocompatibilidad tipo 1 (MHC-1). Utiliza estos mecanismos para evadir el sistema inmune del hospedador.[5] Es en este último paso, cuando una proteína transmembrana, la teterina inducida por interferón (IFN) puede interferir en la separación del virión, aunque la acción de esta puede ser interrumpida por la proteína *Vpu* del VIH. Posteriormente, o durante la gemación la proteasa del VIH incide las poliproteínas Gag y Gag-Pol, dentro del virión, para producir la RT y generar viriones maduros.[5,8]

Durante la reproducción dentro de la célula huésped, múltiples proteínas y genes del VIH interfieren para generar un ambiente que propicie la producción de las proteínas víricas.

- Gen LTR: Secuencias promotoras y estimulantes de la transcripción.
- Gen VIF: Inhibidores de la regulación viral de la célula, capacidad infectiva.
- Gen VPU: Degradación de la proteína CD4, promueve ensamblaje y gemación del virión.
- Gen ENV: Proteínas de la envoltura y glicoproteínas.
- Gen NEF: Degradación de proteína CD4, modifica la actividad celular, acelera la progresión de la enfermedad.
- Gen GAG: Proteínas de la matriz viral, cápside y núcleo.

- Gen Pol: Codifica para enzimas de replicación viral: polimerasa, proteasa, integrasa y transcriptasa inversa.

- Gen VPR, VPX: Interfiere en la integración del ADN viral, detención del ciclo celular y facilita la replicación en macrófagos.

- Gen REV: Regula el ARN viral.

- Gen TAT: Activación de la transcripción viral.[7]

1.1.1 Transmisión

El VIH se encuentra en la sangre, semen, secreciones anales y vaginales de personas infectadas. Por ello, las principales vías de contagios son la sexual, parenteral, principalmente por el uso de agujas compartidas por personas que consumen drogas. También puede haber transmisión de madre a hijo durante el trabajo de parto o a través de la leche materna. El VIH no se transmite por contacto casual o por vectores.[5,7]

Transmisión sexual: es la forma más común en la que se transmite la infección por VIH, ya sea heterosexual u homosexual. Los factores que influyen en la transmisión del VIH por esta vía son la carga viral elevada e infecciones de transmisión sexual (ETS) que produzcan úlceras genitales.

La inflamación del aparato genitourinario, principalmente en hombres, puede elevar la presencia de células inmunitarias infectadas en el semen. El riesgo aumenta con el coito anal receptivo que pueda producir laceraciones traumáticas, además de que solo una fina mucosa rectal interfiere entre el semen y las células susceptibles de ser infectadas por VIH, en la mucosa y submucosa.[5,7]

Transmisión por uso de drogas inyectadas. La transmisión por el uso de agujas contaminadas por VIH no requiere una punción intravenosa, la inoculación subcutánea e intramuscular pueden transmitir la infección.[5,7]

Transmisión por sangre o hemoderivados. Antes de 1985 el riesgo de contraer la infección por VIH por medio de transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos era muy alta porque no se realizaban pruebas para detectar el virus. Actualmente, se realizan pruebas de cribado para la detección de VIH en los productos sanguíneos y tejidos de trasplante.

Además, los procesos que se utilizan actualmente para la producción de factores de coagulación para pacientes hemofílicos destruyen o inactivan el virus por lo que se elimina el riesgo de infección.[5,7]

Transmisión ocupacional. Existe el riesgo de transmisión del VIH por la manipulación de secreciones de personas infectadas, especialmente al manipular objetos cortopunzantes. La inoculación del virus puede darse al sufrir un pinchazo con una aguja contaminada, generalmente con sangre, o un corte por un objeto filoso contaminado.

El riesgo aumenta cuando el paciente tiene una carga viral elevada, hay inoculación de una gran cantidad de sangre o líquido contaminado, contacto con mucosas o piel no intacta.[5,7]

Transmisión materno fetal. La transmisión de la infección del VIH puede ocurrir incluso desde el primer trimestre del embarazo, pero es más probable durante el periodo perinatal y el parto, porque el feto se expone a secreciones vaginales y la sangre de la madre. El riesgo aumenta si hay rotura prematura de membrana. Durante el periodo posnatal la transmisión por la leche materna, el riesgo aproximado del 40 % al 60 %, puede aumentar si existe una carga viral elevada o una infección en la mama.[5,10]

1.1.2 Epidemiología

En 2019 según estimaciones del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) alrededor de 37.7 millones de personas vivían con la infección por el VIH alrededor del mundo y se habían registrado aproximadamente 1.7 millones de nuevas infecciones. Se calcula que alrededor de 690 mil muertes sucedieron por enfermedades relacionadas al SIDA.[1]

En América Latina, las poblaciones clave, que se refiere a los grupos de personas que tienen mayor probabilidad de estar expuestos o transmitir el VIH, incluyen a los hombres que tienen relaciones con hombres, transexuales, consumidores de drogas inyectables, trabajadores sexuales, sus clientes, personas privadas de libertad y sus parejas, comprenden alrededor del 77 % de las nuevas infecciones por VIH en 2019.[4]

En 2018 las unidades de atención integral de Guatemala reportaron 3548 casos nuevos de VIH,[2] para 2019 ONUSIDA estima que alrededor de 36 000 personas viven con la infección del VIH y para este mismo año se estiman que al menos 1200 personas fallecieron por enfermedades relacionadas al SIDA. [4]

1.1.3 Fisiopatología

La forma más común de contagio es la vía sexual, por lo que la infección por VIH inicia con su establecimiento en las células susceptibles en la mucosa y submucosa genital. Posteriormente, puede desplazarse a los ganglios linfáticos regionales donde encuentra gran concentración de linfocitos T CD4+, lo que produce un aumento en la replicación y propagación del virus.

Con el inicio de la viremia, el virus puede llegar al tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT) donde se encuentra con grandes cantidades de linfocitos T CD4+. Después de la infección del GALT, el VIH produce cambios en el epitelio del intestino. Esto permite que las bacterias residentes en la luz intestinal entren en contacto con las células inmunitarias e ingresen en el torrente sanguíneo lo que promueve una respuesta inflamatoria que favorece a la replicación del VIH. [5,8,11]

Si el VIH ingresa directamente a la circulación puede afectar otros órganos linfáticos, como el bazo donde genera focos primarios de infección y, posteriormente, se disemina al resto del cuerpo. [5]

La infección por VIH afecta, principalmente, a los linfocitos T CD4+ pero puede entrar en contacto con otras células del sistema inmunitario en las que induce cambios que favorecen a su replicación y a la persistencia de la infección.

Los linfocitos T CD4+ sufren activación persistente y agotamiento. El número de estos linfocitos empieza a disminuir por citólisis inducida por el VIH mediante la acción de los linfocitos T citotóxicos o por procesos celulares, como la apoptosis inducida por la caspasa-3 y la piropotosis mediada por caspasa 1, la cual es una forma proinflamatoria de muerte celular ya que el contenido de la célula se exterioriza. Esto promueve la inflamación y la infección de nuevas células por el VIH.[5,7,11,12] El virus también puede inducir la formación de sincitios entre linfocitos T CD4 para favorecer el estado inflamatorio crónico, su replicación y la evasión de la inmunidad humoral. [8]

Para evadir el sistema inmunitario, el VIH induce un cambio en los antígenos de superficie de las células asesinas naturales o *natural killer* (NK) las cuales dejan de expresar su proteína de superficie normal CD56 y expresan la proteína CD16 las cuales son una subpoblación con actividad disfuncional.[13] Infecta de manera temprana a los macrófagos, donde inhibe la maduración del endosoma y permanece en la célula.

Este macrófago infectado puede iniciar un proceso de apoptosis o piropoptosis.[9,12] Los macrófagos que no inician estos procesos son inducidos por el VIH para liberar citocinas y quimiocinas proinflamatorias para atraer linfocitos T CD4+, con los cuales el macrófago puede interactuar para infectarlos con el virus.[9] Otras células, como los astrocitos pueden fagocitar restos celulares que contengan viriones y así se establece la infección en estas células.[8]

La actividad de los anticuerpos contra las glicoproteínas de superficie del virus gp41 y gp120 suelen ser ineficientes debido a la tasa de mutaciones tan elevada del genoma del VIH, por lo que los anticuerpos generados rápidamente dejan de ser eficientes.[5]

1.1.3.1 Patogénesis del VIH en la enfermedad pulmonar

En el pulmón, el VIH puede afectar aspectos del sistema inmunitario innato como los mecanismos mucociliares del epitelio, las proteínas D del surfactante (SP-D) y la proteína A del surfactante (SP-A). Afecta las células residentes del tejido pulmonar, los macrófagos alveolares, las CD y las células NK.[14]

La SP-D y SP-A pueden inhibir la unión directa del VIH con los linfocitos T CD4+, pero la SP-D favorece la unión del virus a las CD y la SP-A la transferencia de los viriones de las CD hacia los linfocitos T CD4+.[14]

La respuesta a los antígenos del VIH causa una inflamación local en el pulmón, la liberación de metaloproteasas que promueven la inflamación y reparación ineficiente del pulmón que dañan su estructura. También, se ha observado que existe un desequilibrio en el balance oxidante y antioxidante que favorece a las reacciones oxidativas. La persistencia del virus en los macrófagos alveolares puede conducir a una enfermedad crónica del pulmón. Las personas fumadoras infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de complicaciones y enfermedad crónica.[5,7,12]

1.2 Infección por *M. tuberculosis*

M. tuberculosis es una bacteria que pertenece al género Mycobacterium, conformado por bacilos de metabolismo aerobio, no productores de esporas e inmóviles. La pared celular de este género de bacterias se caracteriza por tener abundantes lípidos, en especial el ácido micólico y proteínas que se proyectan desde la membrana celular hacia el exterior, manósido de fosfatidilinositol y lipoarabinomanano (LAM).

Esto confiere a estas bacterias su capacidad de ácido-alcohol resistencia por lo que no se tiñen con técnicas comunes de laboratorio y su resistencia al frío y desinfectantes comunes.[15,16,17]

La tuberculosis, enfermedad producida por *M. tuberculosis*, se transmite cuando una persona con TB pulmonar expulsa bacilos al hablar, estornudar o toser. Los bacilos expulsados, viajan por el aire en microgotas de, aproximadamente, 5 a 10 µm,[15,19] que pueden quedar suspendidas en el aire por gran cantidad de tiempo.

Posteriormente, estas microgotas aspiradas por una persona, pueden llegar hasta las vías aéreas bajas e instalarse en los espacios alveolares, donde los bacilos inician la infección.

1.2.1 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su reporte sobre la tuberculosis en 2019, estimaba que alrededor de 10 millones de personas enfermaron de TB y la sitúan como una de las 10 primeras causas de muerte secundaria a un solo agente infeccioso, por sobre las producidas por el VIH y SIDA. Además, estima que la TB causo 1.2 millones de muertes alrededor del mundo en personas VIH negativas. El sexo masculino, con 56 % de los casos detectados, es el más afectado. La mayoría de los casos se encuentran en India donde se concentra el 26 % de personas con TB en el mundo.[3]

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) reporta una incidencia, para 2019, de 3568 casos nuevos, con una tasa de 22 por cada 100 mil habitantes. La población más afectada es la del sexo masculino y el grupo etario de 60 años o más.[20]

La tuberculosis resistente a la rifampicina (RR-TB) y tuberculosis resistente a múltiples drogas (TB-MDR), se estima que afectaron al 3.3 %, entre los nuevos casos, y 18 % entre los casos que recibían tratamiento para 2019.[3] En Guatemala se reportaron 103 casos para ese mismo año.[20]

1.2.2 Fisiopatología

Una vez *M. tuberculosis* entra en contacto con el epitelio respiratorio, su superficie es reconocida mediante múltiples tipos de receptores,[17,21,22] es opsonizada por el complemento, parte de la inmunidad innata, aunque estos bacilos son resistentes a la lisis mediada por complemento.[15] Posteriormente, son fagocitadas por los macrófagos alveolares que internalizan la bacteria para su degradación. Es aquí, donde *M. tuberculosis* utiliza distintos medios para escapar de la respuesta inmunitaria dentro de los macrófagos.[17,21,22]

Dentro del macrófago, *M. tuberculosis* está contenida en un organelo llamado fagosoma. Este madura hasta finalmente unirse con los lisosomas y da lugar al fagolisosoma en cuyo interior, las bacterias son destruidas debido al descenso del PH, enzimas proteolíticas, estrés oxidativo por la producción de especias reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNI).[18]

M. tuberculosis inhibe la maduración del fagosoma para evitar que este se una a los lisosomas, además también interviene en la autofagia, proceso en el cual la célula destruye organelos dañados o infectados en este caso por *M. tuberculosis*.[15,22] Así, los bacilos evitan ser destruidos e interactuar con productos del interior del macrófago para poder reproducirse,[17,23] estos salen al exterior por medio de lisis del macrófago. Así los nuevos bacilos pueden interactuar e infectar nuevas células.

Las CD también reaccionan ante la presencia de *M. tuberculosis*, degradan al bacilo y tienen mejor capacidad que los macrófagos alveolares para viajar hacia los nódulos linfáticos para presentar los antígenos a los linfocitos T CD4+ y T CD8+. Pero esta capacidad se ve reducida mientras la infección progresa[21-23].

Los linfocitos T CD4+ activados pueden diferenciarse en linfocitos Th1 y Th2, al entrar al epitelio pulmonar los linfocitos Th1 liberan interferón gamma (IFN-γ) e interleucina 2 (IL2).

El IFN-γ es importante para la reacción inmunitaria frente a la *M. tuberculosis* ya que estimula a los macrófagos que, al activarse, inducen la formación del fagolisosoma y así degradar a los bacilos. Esto potencia la respuesta inmunitaria al llevar más macrófagos hacia los nódulos linfáticos para continuar con la estimulación de los linfocitos T.[15,17]

Otras células responden a la presencia de *M. tuberculosis*. Las células NK pueden inhibir el crecimiento de la *M. tuberculosis* mediante la secreción de interleucina 22 (IL22) e IFN-γ que activa los macrófagos para degradar los bacilos. Además, pueden estimular a los macrófagos infectados para que inicien apoptosis.[21,22] Los neutrófilos responden ante la presencia de *M. tuberculosis* y el estímulo de las interleucinas y quimiocinas liberadas. Estos pueden fagocitar a *M. tuberculosis* y liberar el contenido de sus gránulos que estimulan la reacción inflamatoria ante los bacilos y produce daño tisular.[21,23]

1.2.2.1 Tuberculosis primaria

La TB puede dividirse en pulmonar o extrapulmonar. Se han encontrado casos en los que puede haber una combinación de ambas presentaciones.

La enfermedad primaria por tuberculosis se da en aproximadamente 5 % de los casos[24] y se ve, principalmente, en niños, personas con inmunodeficiencia de algún tipo o adultos de países no endémicos que se exponen por primera vez a *M. tuberculosis*.[25] La activación de la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis* inicia una reacción de hipersensibilidad tardía (DTH)[15] en la que los macrófagos activados por los linfocitos Th1 estimulan un ambiente proinflamatorio mediante la acción de citocinas, quimiocinas, ROS y RNS. De esta forma, destruye macrófagos inactivos que contienen *M. tuberculosis*, a los bacilos libres y al parénquima pulmonar, lo que produce lesiones con centros necróticos. Predomina en el lóbulo medio derecho, segmento inferior del lóbulo superior izquierdo y superior del lóbulo inferior izquierdo.[16]

Algunas bacterias pueden migrar hacia los nodos linfáticos y la circulación venosa, para retornar nuevamente hacia el parénquima pulmonar. Esto puede producir una reacción inflamatoria en los nódulos linfáticos hiliares. Estos bacilos también pueden diseminarse hacia otros órganos. Cuando la respuesta inmune controla la infección, las lesiones suelen calcificarse y constituyen el foco de Ghon o complejo de Ghon si se ven afectados los nódulos linfáticos y la pleura.[15,25]

1.2.2.2 Tuberculosis latente

Cuando la respuesta inmune no es suficiente para eliminar a *M. tuberculosis* en los sitios infectados, se desarrolla una respuesta mediada por los macrófagos. En ella, los macrófagos infectados por *M. tuberculosis* son encapsulados por un conglomerado de células que los rodean, conglomerado compuesto por macrófagos activados, CD,

fibroblastos, neutrófilos, linfocitos T CD4 y CD8 y linfocitos B.[26,27] A este complejo de células se le llama granuloma. Su objetivo es crear un ambiente nocivo para los bacilos que, concentrados en el centro necrótico del granuloma, se exponen a un ambiente ácido, hipóxico y abundante en ROS y RNS.[15,22,23,26,27] Estos granulomas pueden crecer tanto como para ocupar gran parte de un lóbulo pulmonar y pueden ser múltiples.

Algunos bacilos pueden mantenerse viables dentro del granuloma, en estado quiescente o con una reproducción activa. Esto requiere del hospedador una respuesta inmune sostenida que puede mantenerse durante años, incluso toda la vida.[25]

Se le conoce como infección tuberculosa latente (ITBL), pues no hay manifestaciones de la enfermedad, pero cierto número de bacilos aún permanecen en los tejidos y se mantiene el riesgo que causen enfermedad activa si la respuesta del hospedador se debilita, como en enfermedades crónicas como diabetes mellitus, malnutrición, infección por VIH, tratamiento inmunosupresor o cáncer.[24]

1.2.2.3 Tuberculosis secundaria o del adulto

La tuberculosis post primaria, secundaria o del adulto se debe a la reactivación de *M. tuberculosis* por un descenso de la respuesta inmunitaria o por reinfección luego de una tuberculosis primaria. Suele localizarse en los lóbulos superiores, debido a la mayor concentración de oxígeno necesario para el desarrollo de los bacilos.[15,24,25]

La cantidad y grado de las lesiones varía desde pequeños infiltrados hasta grandes cavitaciones. Cuando se forman cavidades o cavitaciones a partir de uno o varios granulomas su contenido licuado y necrótico contienen múltiples bacilos. Las cavitaciones pueden derramar su contenido al árbol bronquial lo que provoca la diseminación de los bacilos hacia el drenaje linfático o hacia el exterior.

Si no se trata puede infectar gran cantidad de tejido pulmonar lo cual da lugar a una neumonía caseosa, que ocasiona hasta un 33 % de mortalidad.[15] En otras ocasiones, las cavidades se calcifican mientras otras nuevas se forman. Esto genera condición crónica en el individuo y el contenido, con gran cantidad de bacilos, continúa expulsándose.[15]

1.2.2.4 Tuberculosis extrapulmonar

Cuando *M. tuberculosis* ingresa al sistema linfático y la circulación venosa puede alcanzar y establecerse en cualquier parte del cuerpo. Los sitios más comunes donde se manifiesta la enfermedad extrapulmonar son los ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, sistema músculo esquelético, las meninges, el peritoneo y el pericardio.[15,25,27]

La tuberculosis de ganglios linfáticos o linfadenitis tuberculosa es el cuadro más común de infección extrapulmonar de la TB. Anteriormente, se le llamó escrófula, de localización cervical, supra clavicular, axilares y mediastínicos en niños y adultos inmunosuprimidos.[15,25,28] Exceptuando los ganglios mediastínicos, los demás grupos pueden presentar inflamación, induración con dolor o sin él. Posteriormente, se reblandecen y pueden presentar fistulas.[29,30]

La afección de la pleura es la segunda localización más frecuente de TB extrapulmonar. Se produce por continuidad de un foco infeccioso o por rotura de una cavidad que libera gran cantidad de bacilos. Esto también puede producir un empiema tuberculoso, aunque es una complicación rara. La TB pleural puede manifestarse principalmente con dolor pleurítico y derrame pleural.[15,25,28] Además, son frecuentes los síntomas constitucionales, fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna.[30]

La tuberculosis renal puede manifestarse como lesiones caseosas en la región cortical, pero en ocasiones progresa y las manifestaciones pueden ser: nodular similar al tuberculoma, exudativa en donde el tejido renal caseificado drena hacia el cáliz renal y el riñón mastic o mastique en el cual la inflamación del uréter obstruye la salida del material caseoso el cual se acumula y ocasiona la necrosis caseosa del riñón, con su posterior fibrosis y retracción.[28] El aparato genital femenino es el más afectado, principalmente las trompas de Falopio y el endometrio.[15,28]

La tuberculosis del sistema musculoesquelético puede presentarse en cualquier hueso, pero los más afectados son las vértebras. Anteriormente, se denominó enfermedad de Pott y afecta, principalmente, las vértebras torácicas y las lumbares. Compromete el cuerpo vertebral y la infección puede diseminarse a discos intervertebrales y vértebras continuas.

En la enfermedad avanzada puede haber colapso de los cuerpos vertebrales, compresión medular o infección de la caja torácica, cavidad y músculos abdominales. Puede haber también dolor e inflamación en los tejidos que rodean el hueso.[15,25,28,30,31]

La afección del sistema nerviosos central (SNC) es poco común, pero involucra complicaciones, como meningitis, encefalitis y absceso o tuberculoma cerebral.[25,28]

En la meningitis tuberculosa, la presentación más común y es complicada porque inflama la base del cráneo. Es frecuente observar afección de los pares craneales, comúnmente del par III, IV y VI. Además, se pueden observar signos de aumento la presión intracraneana como: vómitos, cefalea de larga duración, alteración del estado de conciencia y conducta.[15,30,31]

La presentación gastrointestinal se asociaba al consumo de leche contaminada con *Mycobacterium bovis*, especie distinta a *M. tuberculosis*, pero esta puede afectar al intestino por diseminación desde los ganglios linfáticos inflamados o órganos reproductivos femeninos.[15,25,28] Al afectar los intestinos se presenta en la región de íleo terminal y ciego, por lo que los síntomas pueden confundirse con apendicitis, además pueden presentarse ascitis, fiebre y pérdida de peso.[15,29-31]

La tuberculosis miliar es el compromiso de distintos órganos por diseminación hematógena, afecta principiante al hígado, bazo, médula ósea y riñones. Se asocia a personas con inmunosupresión y niños.[15,25,32] Son comunes los síntomas como pérdida de peso y fiebre, son raros síntomas respiratorios, pero pueden presentar tos. Puede presentarse, además con adenopatías generalizadas, hepatomegalia y esplenomegalia.[15,29,30]

1.2.3 Tuberculosis en el embarazo

El embarazo puede retrasar el diagnóstico de la TB debido a que algunos síntomas pueden confundirse u omitirse. Algunos estudios diagnósticos como los rayos X suelen omitirse debido a los posibles efectos en el feto, el cual puede protegerse mediante un delantal de plomo.[33] La enfermedad activa puede aumentar el riesgo de efectos adversos para la madre y el producto, como aborto, bajo peso al nacer, muerte fetal y tuberculosis congénita, esto es secundario a diseminación hematógena o por deglución de líquido amniótico durante el parto.[19,34]

El progreso de enfermedad latente a activa durante el embarazo es raro y es más común la presentación de síntomas y el diagnóstico durante el puerperio.[19,33,35] La enfermedad desminada es rara durante el embarazo.[34]

Se corre riesgo de infección durante el periodo de lactancia cuando la madre no recibe tratamiento o existe mastitis o un obseso mamario que contenga bacilos de *M. tuberculosis*.[19]

1.3 Coinfección por *M. tuberculosis* y VIH

La coinfección por *M. tuberculosis* y VIH (coinfección TB/VIH) se refiere a la infección simultánea por estos dos microorganismos, sin importar la etapa de vida. Se incluyen la infección tuberculosa activa y latente.

La infección por VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis activa y aumenta el riesgo de muerte en estos pacientes. La interacción entre las dos patologías puede iniciar de distintas maneras, ya sea en una persona que tenga una infección latente por tuberculosis y luego se infecte con VIH o que se exponga a *M. tuberculosis* luego de infectarse por VIH. [15,36-42] La forma de presentación más común es la reactivación de la forma latente de la TB y la enfermedad extrapulmonar.[15,25,27,36-38,42]

La infección crónica por VIH se asocia con la pérdida de regulación del sistema inmune, por lo que en la infección latente por *M. tuberculosis* se pierde el equilibrio entre la respuesta del hospedador y la actividad del bacilo. Afecta, principalmente, los linfocitos T CD4, célula blanco del VIH, los macrófagos y las CD por infección directa del virus y por pérdida de estimulación por la pérdida de los linfocitos T CD4.[9,13,37-39]

La formación y el mantenimiento del granuloma se afecta profundamente en etapas avanzadas de la enfermedad,[39] principalmente, por la depleción de los linfocitos T CD4. Además, otras respuestas resultan afectadas ante *M. tuberculosis*, ver sección de fisiopatología en VIH.

La respuesta de los macrófagos se ve perjudicada desde distintos puntos, como la respuesta anormal de las células NK y citotóxicas naturales permite la replicación activa de los bacilos dentro de los macrófagos que no se activan ante la estimulación del IFN-γ.[37,38] El cambio de fenotipo que induce el VIH hacia los linfocitos Th1 a linfocitos Th2 induce una reducción en la producción de IL-2 e IFN-γ y aumenta la producción de interleucina 10 (IL-10) cuyo efecto hacia la regulación de la actividad inflamatoria reduce la respuesta de las células ante *M. tuberculosis*.[37,39]

Ante la reducción de IL-2 y el aumento de IL-10 los macrófagos sufren un cambio de fenotipo y los lleva a la diferenciación de una subpoblación de macrófagos que tienen poca actividad inflamatoria y su principal acción es la regulación de la respuesta inmunitaria y la reparación de tejidos, los macrófagos M2.[37]

Los cambios en la actividad inducida por las citocinas generan una formación incompleta y desorganizada de los granulomas. Este proceso puede afectarse en diferentes magnitudes según el conteo total de linfocitos T CD4, con alrededor de 300 células/mm^3 se observa una buena formación. Con conteos de 200 a 300 células/mm^3 se forma un granuloma con deficiencias y por debajo de 50 células/mm^3 pueden no formarse granulomas.[37,39]

Esta pérdida de la regulación normal de *M. tuberculosis* inducida por VIH provoca que los bacilos escapen de los granulomas en el caso de una ITBL y puedan diseminarse por el pulmón, hacia los vasos linfáticos y el resto del cuerpo. En la infección primaria, en un paciente infectado por VIH, la proliferación y propagación de *M. tuberculosis* se verá influenciado por el estado de inmunosupresión en que este se encuentre.

Se ha observado, además, que la infección por *M. tuberculosis* también afecta la evolución de la infección por VIH ya que el estado de activación crónica que induce en los linfocitos T CD4 y macrófagos favorece la reproducción del VIH dentro de estas células, en la infección aguda.

Durante la infección crónica por *M. tuberculosis* se observa una activación de la regulación inmunitaria secundaria al agotamiento de los linfocitos por lo que la actividad ante un nuevo patógeno, VIH, se ve reducida.[39]

1.3.1 Epidemiología

Según la OMS para el 2019 el 8.2 % de los casos de TB se les diagnóstico coinfección por VIH. En el mismo reporte se informa de alrededor de 200 mil personas murieron mientras se encontraban infectados por *M. tuberculosis* y VIH.[3]

En Guatemala, en 2019 se reportó una prevalencia de casos de TB/VIH de aproximadamente 409 casos, un aumento comparado con registros anteriores.[6]

1.3.2 Presentación clínica

Los pacientes con conteos elevados de linfocitos T CD4 suelen presentar signos y síntomas similares a los que no están infectados con el VIH. Mientras que los pacientes con conteos más bajos presentan signos y síntomas atípicos o no, suelen presentar ninguno. Principalmente, en tuberculosis pulmonar con coinfección con VIH y conteos elevados de linfocitos T CD4 se observa fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso y tos productiva. La tos crónica y la hemoptisis no suelen presentarse en pacientes por la poca formación de granulomas y cavernas, además de poca inflamación y reacción bronquial.[29-31]

La presentación extrapulmonar o diseminada es la más común en pacientes con confección TB/VIH.

Para el tamizaje de pacientes con VIH, la OMS recomienda la observación de cuatro síntomas principales para sospechar la posible infección por *M. tuberculosis*: tos al momento del contacto, fiebre en las últimas 4 semanas, diaforesis nocturna en las últimas 4 semanas y pérdida de peso en las últimas 4 semanas. Estos criterios tienen una sensibilidad del 89 % y especificidad del 28 % en pacientes con VIH que no reciben tratamiento.[44]

En un análisis de los resultados de dos estudios llevados a cabo entre 2017 y 2018 en Kenia y Sudáfrica con personas diagnósticas con infección por VIH, quienes no recibían tratamiento, se observó que la prevalencia combinada entre los dos estudios de los síntomas recomendados por la OMS era del 38 %. Además, se observa que la tos y la pérdida de peso son los síntomas más reportados, con 66 % y 72 % respectivamente.

Resalta que la mayor parte de los pacientes que reportan síntomas demostraban valores más bajos de linfocitos TCD 4, entre 124 y 193 células/mm^3. Al final del análisis, se observó que ceca del 80 % de pacientes que reportaron al menos un síntoma no tenían TB.[43]

En otro estudio, de cohorte prospectiva, se compararon 3 algoritmos de cribado para pacientes con posible coinfección de TB/VIH, el algoritmo de la OMS, el algoritmo del ministerio de salud de Kenia (MOH) que evalúa tos durante 2 semanas o más, historia de contacto con una persona confirmada para TB o tos crónica, fiebre mayor o igual a 2

semanas, pérdida de peso, dolor de pecho o disnea, diaforesis nocturna por 2 o más semanas e hinchazón en cuello, axilas, abdomen o ingle.

Además, se observó el algoritmo utilizado por un estudio realizado en el sudeste de Asia en personas con infección por VIH (ID TB/VIH) que incluía tos en las últimas 4 semanas, fiebre en las últimas 4 semanas y diaforesis nocturna en las últimas 3 semanas. En este estudio se observó que la sensibilidad de los 3 algoritmos era similar.

Se observó que solo en el 11.2 % de los pacientes sintomáticos se confirmó la infección por *M. tuberculosis* y que alrededor del 25 % de los pacientes asintomáticos tenían una prueba bacteriológica confirmatoria para tuberculosis pulmonar. Entre los pacientes del estudio se observó que el algoritmo de la OMS era menos sensible en mujeres embarazadas y que el 70 % de ellas eran asintomáticas, pero luego se confirmó la infección por *M. tuberculosis* por estudios de laboratorio. Similar al estudio anterior se reportó mayor cantidad de personas sintomáticas con recuentos bajos de linfocitos TCD4.[44]

Ya que el diagnóstico clínico de TB es un proceso complicado, con una sensibilidad variable, diversos métodos diagnósticos se han desarrollado para facilitar el proceso, confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento.

CAPÍTULO 2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS EN PERSONAS CON VIH

SUMARIO

- Diagnóstico de tuberculosis latente y tamizaje.
- Diagnóstico por métodos de imagen.
- Diagnóstico por métodos microbiológicos.
- Estudios complementarios para diagnóstico de tuberculosis.

Para el diagnóstico de TB en una persona con infección por VIH se debe tener en cuenta el estado de inmunosupresión. Este puede influir en las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y en estudios de imagen que no suelen ser las típicas en pacientes inmunocompetentes.

Además, se debe tener en cuenta la sospecha clínica, antecedentes del paciente para considerar las pruebas diagnósticas que se desean realizar.

Para el diagnóstico de TB, la OMS, define como:

Caso de TB confirmado bacteriológicamente: cuando se aísla o identifica a *M. tuberculosis* en una muestra biológica, sea por baciloscopia, cultivo o por algún diagnóstico rápido recomendado por la OMS (ensayo Xpert MTB/RIF), sin importar si se inició o no tratamiento.[46]

Caso de TB confirmado clínicamente: son casos que no cumplen con los criterios de un caso bacteriológicamente confirmado, pero han sido identificados como casos de TB activa por un clínico u otro facultativo. Se incluyen casos diagnosticados en base a hallazgos en rayos X o muestras histológicas sugestivas de TB, casos de tuberculosis extrapulmonar sin confirmación por laboratorio. Estos casos deben someterse a una prueba de confirmación bacteriológica.

Se deben tener en cuenta las pruebas de tamizaje sistemáticas para TB las cuales se realizan a personas de grupos en riesgo de contraer enfermedad activa por TB. Se deben realizar con base en las pruebas u otros procedimientos que puedan aplicarse de manera rápida y sin costos elevados para optimizar el procedimiento[45].

2.1 Diagnóstico de tubérculos latente y tamizaje

Las personas con ITBL no presentan síntomas, pero aún tienen riesgo de reactivación de la enfermedad. Este aumenta en personas con VIH, por lo que se recomienda realizar pruebas para detectar ITBL en pacientes asintomáticos y sin ningún otro factor de riesgo para desarrollar TB[46,47,48].

En personas con infección por VIH se pueden realizar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) y el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA)[30,47,49].

La PPD se realiza inyectado por vía subcutánea 0.1 mL del derivado proteico de tuberculina en el antebrazo, esta producirá una respuesta en la piel que luego de 48 a 72 horas debe ser medida e interpretada. En los pacientes con inmunosupresión, como pacientes infectados con VIH, se lee una prueba como positiva cuando la induración producida a en la piel mide alrededor de 5 mm.[15,30]

Los ensayos de IGRA se realizan mediante la toma de una muestra de sangre que luego es expuesta a antígenos de *M. tuberculosis*, posteriormente, se mide la cantidad de IFN-γ liberada por las células inmunitarias del paciente.[30]

En países con bajos ingresos, se prefiere la PPD por su bajo costo, pero tiene menor sensibilidad que los ensayos de IGRA. El resultado puede variar debido a el estado de inmunosupresión y conteo de linfocito T CD4. Además, se debe contar con personal entrenado para la aplicación y lectura; el error en alguno de estos pasos puede dar un resultado falso negativo o falso positivo. [30,50,51]

Los ensayos de IGRA presentan mejores resultados, no dependen de un operador para la aplicación y lectura de la prueba, pero se ha observado que tienen mayor variabilidad en los resultados en países con baja incidencia de TB. La desventaja de ambas pruebas consiste en que no diferencian entre una enfermedad latente y una enfermedad activa asintomática y no se pueden utilizar para llevar un control cuando se instaura el tratamiento.[50]

Además, la PPD puede dar resultados falsos positivos en pacientes que hayan recibido la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), o con infección de alguna micobacteria no tuberculosa, como *M. kansaii* y el complejo *M. avium*, los cuales son frecuentes en pacientes con VIH.

Los ensayos de IGRA no tienen actividad cruzada con la vacuna de BCG o micobacterias no tuberculosas, pero puede haber excepciones con *M. kansaii, Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium* szulgai.[15,49-52]

La PPD tiene una sensibilidad de alrededor del 80 % y una especificidad de 65 % y 95 % entre las poblaciones vacunadas con BCG y las que no lo están, respectivamente. Los ensayos IGRA tienen una sensibilidad entre el 80 y 90 % y una especificidad del 95 %.[53]

En mujeres embarazadas con infección por VIH, se recomienda el uso de las pruebas de PPD e IGRA para el diagnóstico de ITBL. El rendimiento de estas pruebas en este grupo se ve reducido, pero aumenta la concordancia de los resultados de ambas pruebas, por lo que la OMS mantiene la recomendación de realizar alguna de las dos pruebas para el diagnóstico.[34,52]

2.2 Diagnóstico por métodos de imagen

En un paciente VIH positivo, que se infecta por primera vez por TB, la enfermedad puede presentar una infección primaria o una infección diseminada, miliar o extrapulmonar. Debido al grado de inmunosupresión no hay formación de granulomas para contener las bacterias así que esta viaja por el sistema linfático y circulatorio.[15,24,25,27,32] Los estudios de diagnóstico para tuberculosis activa deben realizarse en pacientes en los que se sospeche la enfermedad, que presenten al menos un síntoma que sugiera TB o que tuvieran contacto reciente con algún paciente conocido por TB.[42,55-57]

Los hallazgos radiológicos en estos pacientes suelen ser atípicos o pueden presentar una radiografía completamente normal.[31,54]

En la tuberculosis miliar se puede observar un infiltrado micronodular difuso que puede ser bilateral. También se le llama patrón miliar por su parecido con la forma y tamaño de una semilla de mijo, aunque entre el 20 al 60 % pueden ser normales. [15,29,36]

El ultrasonido puede utilizarse como ayuda diagnóstica cuando se sospecha de compromiso abdominal en la tuberculosis diseminada. Con este método pueden evaluarse las estructuras abdominales en busca de lesiones miliares o microabscesos, ascitis, adenopatías e incluso puede usarse para buscar derrame pleural y derrame pericárdico.

Este método diagnóstico se denomina ultrasonido en el centro de atención o POCUS y se utiliza el método de evaluación enfocada con ecografía para tuberculosis asociada al VIH o FASH. Se utiliza en países con gran incidencia de coinfección por TB/VIH, donde no se tiene la oportunidad de realizar otro tipo de estudios y que puede realizarse en centros de baja complejidad. Una revisión sistemática de Cochrane de 2019 sobre el uso del ultrasonido abdominal para diagnóstico de tuberculosis abdominal o tuberculosis diseminada encontró que esta tenía una sensibilidad del 63 % y una especificidad del 68 % y qué hallazgos sugestivos de enfermedad deben estudiarse con métodos complementarios y confirmación bacteriológica.[29,57-59]

En un estudio realizado en India se observaron como hallazgos más comunes linfadenopatias abdominales y microabscesos en bazo, que se relacionan con resultados en otros estudios en pacientes con coinfección TB/VIH. Se observó que estos hallazgos se relacionan fuertemente con el diagnóstico de TB en pacientes con VIH en regiones con incidencia moderada. Además, se menciona que hallazgos, como ascitis, lesiones en hígado y derrame pleural y pericárdico no se relacionan con TB, pero la frecuencia fue baja. [58]

Se observó en un estudio en Sudán del sur que los hallazgos más frecuentes fueron nódulos peri aórticos y periportales, derrame pericárdico y consolidación pulmonar y que los pacientes en los que fueron reportados tenían conteos de linfocitos T CD4 por debajo de 200 células/mm^3 y con desnutrición. En este estudio, se concluye que el uso de FASH para el diagnóstico de tuberculosis abdominal o diseminada es útil en países con alta incidencia y recursos limitados. [59]

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax es útil para observar nódulos menores a 3 mm que pueden no observarse en rayos X de tórax, además, es útil para descartar otras patologías que pueden presentarse como TB; sarcoidosis y carcinomatosis.

La TAC de abdomen puede identificar compromiso en bazo, hígado, intestinos, peritoneo y glándulas suprarrenales que pudieran pasarse por alto con rayos X y ultrasonido. [29]

Además, si se sospecha de infección en órganos o sistemas en específico se pueden dirigir estudios específicos o identificar hallazgos durante la evaluación general del paciente.

En la linfadenitis tuberculosa se pueden observar adenopatías con centro hipodenso secundarios a necrosis en su interior y refuerzo periférico con la administración de medio de contraste. [28]

En rayos X de tórax se puede observar derrame pleural y lesión en parénquima pulmonar cuando existe tuberculosis pleural. [15]

Cuando se sospecha de tuberculosis renal se puede observar por medio de pielografía intravenosa (IV), TAC y resonancia magnética. Los hallazgos que sugieren enfermedad renal son: deformidades debido a hidronefrosis con márgenes irregulares, cavitación del parénquima renal, calcificaciones y estenosis ureterales. [15,28]

La sospecha de tuberculosis osteoarticular se puede comprobar con el uso de rayos X, TAC o resonancia magnética, donde se observan lesiones que pueden comprometer uno o varios cuerpos vertebrales, con formación de abscesos en tejidos blandos circundantes.[15,28]

Cuando existe compromiso a nivel de SNC, la meningoencefalitis se presenta en la resonancia magnética cerebral con refuerzo meníngeo con el medio de contraste IV, en las cisternas basales, convexidad cerebral y cisuras de Silvio. Los hallazgos son inespecíficos y en el diagnóstico diferencial se consideran otras enfermedades infecciosas, sarcoidosis y neoplasias. El tuberculoma puede ser solitario o múltiple y se localiza más frecuentemente en lóbulos frontales o parietales. En la TAC se observan como masas redondeadas con densidad variable y refuerzo en anillo tras la administración de medio de contraste IV. En la resonancia magnética se puede observar un centro hiperintenso, que depende del grado de caseificación. El edema perilesional es variable.[15,28]

Cuando se investiga la tuberculosis gastrointestinal se puede observar engrosamiento parietal en las paredes del ciego e íleo terminal. Puede haber estenosis y oclusión de la luz intestinal y acompañarse de adenopatías mesentéricas regionales.[15,28]

Los rayos X de tórax siguen siendo una importante herramienta para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con infección por VIH y se sospecha de TB. Los hallazgos se relacionan con el estado inmunitario del paciente. Cuando el conteo de linfocitos T CD4 se encuentra por debajo de 200 células/mm^3 los hallazgos suelen ser atípicos. En estos casos, se debe relacionar con hallazgos clínicos, historia del paciente y estudios complementarios. [60-62]

La sensibilidad y especificad de la radiografía se puede ver afectada por la calidad de las placas, la técnica con la que sean tomadas y la persona encargada de la lectura e interpretación de la imagen. Con el uso conjunto de técnicas microbiológicas la sensibilidad y especificidad pueden aumentar y tener mejor relación con el diagnóstico final del paciente.[60]

La OMS distingue los hallazgos en las radiografías de tórax en casos de inmunodeficiencia leve y grave.[30,31]

En los casos leves se puede encontrar cavitaciones, infiltrados bilaterales en lóbulos superiores, derrame pleural, fibrosis, consolidación y linfadenopatia intratorácica. Similar a los que se encuentran en personas inmunocompetentes.

En los casos graves las cavitaciones suelen ser raras sino se habían desarrollado antes de la inmunosupresión, infiltrado unilateral y lóbulos inferiores, infiltrado intersticial difuso, el derrame pleural es poco frecuente y las linfadenopatias son más frecuentes, además un 20 a 30 % de las radiografías son normales.[30]

2.3 Diagnóstico por métodos bacteriológicos

Entre los métodos bacteriológicos se encuentran: baciloscopias, cultivos y pruebas de biología molecular.

2.3.1 Baciloscopias

Es un examen microscópico de luz directa en la que se analiza una muestra de esputo en busca de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, pueden utilizarse otros fluidos y tejidos para la búsqueda de BAAR en casos de TB diseminada.

Se tiene una sensibilidad muy variable de 20 al 60 % debido a que en las muestras de esputo se encuentran pocos BAAR dado que los pacientes pueden ser paucibaciliferos, es decir que expulsan pocos o ningún bacilo. Existen técnicas más sensibles que mejoran la visualización de los BAAR, pero son mucho más costosas, la microscopía fluorescente.

La cantidad de bacilos expulsados tiene relación con el estado de inmunosupresión del paciente, la formación de cavernas y si la infección está concentrada en pulmón o está diseminada.[15,30,46,49,63]

La OMS recomienda la toma de dos muestras de esputo cuando se tiene una correcta técnica y manejo de las muestras, pero si no se cuentan con estas condiciones se deben tomar tres muestras. En pacientes que no expectoran se puede inducir el esputo con nebulizaciones con solución salina.[30]

Las muestras de esputo, líquido o tejido enviadas para realizar baciloscopia, aunque esta tenga un resultado negativo, deben enviarse a cultivo y realizar estudios complementarios como rayos X de tórax si aún no se realizaron.[15,30]

2.3.2 Cultivos

La identificación de *M. tuberculosis* en cultivos de esputo, líquido o tejidos siguen siendo el estándar de oro en el diagnóstico de tuberculosis, tiene una sensibilidad variable del 50 al 100 %, la cual se ve afectada por las características de las muestras, manejo de estas y el estado de inmunosupresión del paciente.[30,49,64]

Para el cultivo de *M. tuberculosis* existen dos tipos de medios, sólidos y líquidos. Entre estos, el medio sólido más utilizado es el cultivo de Lowenstein –Jensen (LJ), de bajo costo, sensible y permite realizar el conteo de colonias bacterianas, pero presenta la desventaja que se necesitan instalaciones de bioseguridad nivel 3 para su manejo y presentan un crecimiento lento que puede tardar de 2 a 8 semanas, más el tiempo necesario para realizar las pruebas de susceptibilidad que pueden tardar de 1 a 8 semanas.[15,30,63,64]

El medio líquido más utilizado es el micobacteria growth indicator tube (MGIT) que presenta menor tiempo para la identificación de crecimiento de *M. tuberculosis*, aproximadamente 10 días; este se basa en indicadores de niveles de O2 y CO2 secundarios del crecimiento de *M. tuberculosis*.

La desventaja radica en que es mucho más costoso que los medios sólidos convencionales y se necesita de equipo y personal entrenado para su uso. Pueden realizarse pruebas de susceptibilidad a fármacos y en las que se obtienen resultados de 4 a 14 días [30,49,64]

Se ha observado que los medios líquidos tienen mayor rendimiento que los medios sólidos en personas con infección por VIH en los que se sospecha coinfección con *M. tuberculosis*.

No se ha demostrado que uno tenga mayor sensibilidad o rendimiento en cuanto a los niveles más bajos o altos de linfocitos T CD4, pero se hace la recomendación de cuidar el manejo de los cultivos para evitar contaminación. [64]

2.3.3 Pruebas de biología molecular

En los pacientes en los que se sospecha de coinfección TB/VIH en condiciones que no permitan esperar el resultado de cultivos y las baciloscopias tienen resultado negativo, se utilizan métodos basados en reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la amplificación, replicación e identificación del ADN de *M. tuberculosis*, donde es posible, además, la detección de genes específicos para resistencia a medicamentos y que están listos en horas o pocos días. Las desventajas de estos son el alto costo de realización y se necesita de equipo y personal entrenado. Estos estudios son los indicados como primer método diagnóstico a realizar en poblaciones con altos recursos y baja incidencia de TB en especial es poblaciones en riego, infección por VIH.[30,49,56,63,65-68]

Xpert® MTB/RIF (Xpert) es un método basado en PCR para identificar la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina, uno de los principales medicamentos para tratar la tuberculosis. Este estudio se recomienda para el diagnóstico en pacientes con riesgo de desarrollar resistencia al tratamiento y que las baciloscopias puedan resultar negativas, pacientes paucibacilares o con tuberculosis diseminada. No se recomienda para el seguimiento durante y posterior al tratamiento debido a que no distingue entre bacilos vivos o muertos.[15,30,56,63,65-67]

El estudio puede utilizar muestras de esputo, líquido y tejido. Muestra una sensibilidad 40 % mayor que la baciloscopia en general, una sensibilidad que varía entre distintos grupos, del 89 al 98 % en pacientes con baciloscopias positivas, alrededor del 68 al 72 % cuando la baciloscopia del paciente es negativa y de 79 % en pacientes que presenta coinfección con VIH.

Se ha observado que se obtiene una buena sensibilidad cuando existen alrededor de 150 unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/mL). Cuando se sospecha de tuberculosis diseminada o extrapulmonar la sensibilidad en esputo disminuye.

Es posible utilizar tejido, aunque las muestras de ganglios tienen mayor sensibilidad, pero en líquido pleural se observa menor sensibilidad del 34 al 46 %.[56,63,65-67]

Posteriormente, se desarrolla GeneXpert Ultra (Xpert Ultra) el cual mejora la sensibilidad en un 13 % en pacientes paucibacilares y con baciloscopias negativas, ya que necesita menor cantidad de ufc/mL para dar un resultado positivo. [63]

En una revisión de Cochrane de 2021 sobre el uso de Xpert y Xpert Ultra para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en tejido linfático, líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquido pleural.

Se observó una sensibilidad del Xpert para aspirado de ganglio linfático, líquido pleural y LCR del 81, 49 y 71 %, una especificidad del 96, 98 y 96 %, respectivamente. Xpert Ultra demostró una sensibilidad del 70, 75 y 89 % y una sensibilidad del 91, 87, 100 %, respectivamente. Se concluyó que Xpert y Xpert Ultra son de ayuda para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, pero que se presenta variabilidad entre la sensibilidad de distintas muestras. Además, Xpert Ultra tiene mejor sensibilidad, pero menos especificidad en la tuberculosis del SNC comparada con los cultivos. La sensibilidad y especificidad para identificar la resistencia a la rifampicina son elevados en ambos estudios; >96 % y 100 % .[68]

En poblaciones con alta incidencia de casos de TB no se recomienda como primer estudio diagnóstico debido a su costo, pero cuando los demás estudios, rayos X y baciloscopias no son concluyentes y se mantiene la sospecha clínica de TB si están indicados. [30,56]

Otro estudio basado en la amplificación de ADN es el: loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reaction, el cual es utilizado para identificar diversos microorganismos, en este caso *M. tuberculosis* (TB-LAMP) con el cual se obtienen resultados en menos de una hora, con necesidad mínima de equipo especializado, el cual da una lectura en base a la respuesta a la exposición de luz ultravioleta (UV). En 2012 la OMS recomendó que este estudio puede sustituir a las baciloscopias como primer estudio diagnóstico en ámbitos de escasos recursos y que ha tenido un valor diagnóstico limitado en pacientes con VIH.[63,69]

El TB-LAMP ha presentado una sensibilidad en pacientes con VIH del 65 %, más baja que en la población VIH negativa 80 %, y una especificidad del 90 %. Su limitación es que no se usa para detectar resistencia a medicamentos, únicamente para identificar la presencia de *M. tuberculosis* [63,69]

La detección de LAM en muestras de orina (LF-LAM) es una prueba que se realiza con tiras reactivas con anticuerpos que se unen al antígeno LAM de la pared celular de las micobacterias. Es un método sencillo y rápido, además, no requiere que el paciente entregue muestras de esputo y disminuye la posibilidad de aerolización de *M. tuberculosis*.[30,49,63,69-71]

Una revisión de Cochrane en 2016 concluyó que el uso de LF-LAM presentaba baja sensibilidad en pacientes con VIH para el diagnóstico o prueba de tamizaje de TB. El uso de LF-LAM conjunto con otros medios diagnósticos como la baciloscopia representaba un aumento en la sensibilidad, pero disminuía la especificidad de la baciloscopia sola y al ser utilizada en conjunto con Xpert ocurría un fenómeno similar, aumento de sensibilidad, pero se reduce la especificidad.

Cuando se utilizaba en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 menores o iguales a 100 células/mm^3 la sensibilidad era moderada.[71]

Cochrane publicó otra revisión en 2019 en pacientes con síntomas y signos de TB. En esta encontró que la sensibilidad del LF-LAM fue de 42 % con una especificidad de 91 %. En los pacientes con VIH asintomáticos, la sensibilidad fue de 35 %. Concluyen que la sensibilidad es mayor en pacientes con conteos bajo de linfocito T CD4, pero con baja en la especificidad, además resaltan la ventaja de que no se necesita esputo para realizar el estudio.[72]

En la actualización de 2021 de la guía de diagnóstico de tuberculosis presentada por la OMS se recomienda el uso de LF-LAM, como ayuda diagnóstica de pacientes ingresados en servicios hospitalarios infectados con VIH con signos y síntomas de TB, con recuento de linfocitos T CD4 por debajo de 200 células/mm^3 y con enfermedad grave. En pacientes ambulatorios con recuento de linfocitos T CD4 por debajo de 100 células/mm^3 sin importar si presentan signos o síntomas de TB o con signos de enfermedad grave. Esta última recomendación ha sido respaldada por otros estudios y se ha aceptado ampliamente. [31,69,70]

2.4 Estudios complementarios para diagnóstico de tuberculosis

Las pruebas de susceptibilidad a medicamentos deben realizarse luego de obtener una muestra positiva en cultivo o se realizan mediante la identificación de los genes que confieren resistencia a medicamentos (rpoB, katG e inhA) en las pruebas de PCR o por métodos moleculares similares. Pueden realizarse de manera directa o indirecta en los medios de cultivo sólidos o líquidos, método de proporciones en el medio LJ, el método de reducción de nitrato o método de Griess y en medios líquidos una adaptación del método de proporciones. [30]

Los ensayos de sonda linear (LPA) se basan en la identificación de segmentos de ADN, los genes que confieren resistencia a *M. tuberculosis* a medicamentos. INNO-LiPA Rif.TB y el GenoType® MTBDRplus ver.1 (Hain ver.1) son marcas comerciales de LPA para detectar resistencia a la rifampicina e isoniacida, los principales medicamentos para el tratamiento de la TB, en muestras positivas de baciloscopias o cultivos. Ambas mostraron mejor sensibilidad para detectar la resistencia a la rifampicina, pero esta disminuyó al detectar los genes de resistencia a la isoniacida. [69]

En 2015 el estudio FIND evaluó las marcas de LPA Nipro y Hain ver. 2 y las comparó con Hain ver. 1. Se encontró que las diferentes marcas eran equivalentes al momento de detectar la resistencia a rifampicina e isoniacida. Hain ver.1 (Hain de segunda línea) fue el primer ensayo LPA que detecta genes de resistencia a medicamentos de segunda línea y en 2015 se desarrolló la versión 2 que detecta genes asociados a resistencia de fluoroquinolonas y medicamentos inyectables (gyrA y rrs en la versión 1 y en la versión 2 se incluyen estos genes más gyrB).[63,69]

Existen estudios para detección de anticuerpos, pero no se recomiendan para el diagnóstico de TB debido a su poca sensibilidad y especificidad. La OMS hizo una recomendación negativa en 2011 para evitar su uso en países con recursos limitados.[15]

El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible luego de realizar el diagnóstico, en los casos de coinfección deben tomarse diversas consideraciones sobre los distintos medicamentos y esquemas utilizados.

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PERSONAS CON VIH

SUMARIO

- Tratamiento antirretroviral.
- Tratamiento de la tuberculosis en coinfección por VIH.
- Tratamiento de la tuberculosis latente y profilaxis.
- Tratamiento durante el embarazo.
- Seguimiento del tratamiento.

3.1 Tratamiento antirretroviral

El tratamiento de VIH se basa en la administración combinada de al menos 3 fármacos que interfieran por medio de distintos mecanismos en la replicación viral, el tratamiento antirretroviral combinado (cART) o tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) fue introducido entre 1995 y 1996 y ha demostrado ser efectivo para reducir la morbi- mortalidad entre estos pacientes.[5,30]

Estos fármacos se dividen en grupos según su efecto al inhibir la reproducción del virus, estos son:

- Inhibidores de la retrotranscriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos (INRT): zidobudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir.
- Inhibidores de la retrotranscriptasa inversa no nucleósido (INNRT): neviparina, efavirenz, etravirina, rilpivirina, doravirina.
- Inhibidores de proteasa (IP): ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir.
- Inhibidores de la entrada y de la fusión (IE, IF): maraviroc, enfuvirtida, fostemsvir.
- Inhibidores de la integrasa (INSTI): cabotegravir, dolutegravir, raltegravir.
- Inhibidores post fijación: ibalizumab.

Pueden utilizarse solos o en preparados combinados, existen medicamentos no mencionados aprobados únicamente en combinación con otro medicamento. [5,30,73,74]

El objetivo del tratamiento es suprimir al máximo la replicación del VIH, los regímenes combinados para pacientes que inician el tratamiento sin importar la carga viral y el recuento de linfocito T CD4, pueden basarse en un grupo de fármacos combinados con otros; con base a los INNRT (efavirez + emtricitabina + tenofovir), con base en IP (atazanavir/ritonavir + tenofovir + emtricitabina) o con base a INSTI (dolutegravir + tenofovir + emtricitabina) como ejemplos. [5,30]

Antes de iniciar el tratamiento en una persona con nuevo diagnóstico de VIH se deben realizar estudios para descartar enfermedades oportunistas, enfermedad hepática, enfermedad renal y pruebas hematológicas debido a posibles efectos adversos, toxicidad, descartar embarazo y la necesidad de iniciar tratamiento a otras patologías e interacciones farmacológicas.

Luego de iniciar el cART se deben llevar a cabo controles de carga viral cada 4 semanas aproximadamente y al realizar algún cambio al tratamiento. Después de cambiar el tratamiento, la carga viral se debe evaluar cada 4 a 6 meses. Se espera que en los primeros 6 meses del tratamiento la carga viral disminuya por debajo de 50 copias/mL. Se deben llevar a cabo pruebas de resistencia del VIH, si es posible, para identificar el mejor tratamiento posible.

Se debe evaluar el cambio del tratamiento cART cuando la carga viral disminuya menos de 1 log del ARN del VIH en las primeras 4 semanas del tratamiento, descenso persistente de linfocitos T CD4, deterioro clínico o efectos adversos (fracaso terapéutico).

Se debe vigilar la tolerancia del paciente al tratamiento, carga viral y conteo de linfocitos T CD4 para establecer el tratamiento óptimo para cada paciente. [5,30]

3.2 Tratamiento de la tuberculosis en coinfección con VIH

Entre los objetivos del tratamiento de la TB se encuentran:

- Reducir la morbi mortalidad entre los pacientes.
- Evitar las recidivas y la aparición de resistencia farmacológica.
- Interrumpir la transmisión de *M. tuberculosis*[15,75]

El tratamiento de la TB pulmonar, donde se ha identificado cepas susceptibles al tratamiento de primera línea, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunosupresos con buen estado general y que recibe cART, dura 6 meses y se divide en dos fases, una inicial de 2 meses y una de continuación de 4 meses. Los medicamentos de primera línea para el tratamiento de TB son:

- Isoniacida (H)
- Rifampicina (R)
- Etambutol (E)
- Pirazinamida(Z)

Durante la primera fase del tratamiento se debe administrar una dosis diaria de cada medicamento (HRZE), bajo supervisión directa de personal de salud o de la instancia encargada de supervisar el tratamiento en cada país, tratamiento directamente observado (TDO). En pacientes con coinfección TB/VIH no se recomienda el tratamiento intercalado de 2 o 3 veces por semana, por motivos logísticos, en algunos países el tratamiento se supervisa solo 5 o 6 días a la semana lo cual no afecta el curso del tratamiento.[30,75,76]

Luego de la fase inicial, si la baciloscopia y cultivo continúan positivos, se debe realizar pruebas de resistencia a medicamentos, si los resultados son negativos a resistencia se continúa con la segunda fase del tratamiento, en este caso de manera extendida, durante al menos 7 meses con H y R diario.[75]

En personas que conocen su estado serológico y que no reciben cART o de reciente diagnóstico de infección por VIH, cuando sean diagnosticados con TB deben iniciar tratamiento antituberculoso con HRZE. Se recomienda retrasar el tratamiento cART, por lo menos 8 semanas, si el conteo de linfocitos T CD4 es menor a 50 células/mm3 o tiene enfermedad grave. El paciente se ve beneficiado al iniciar el cART luego de 2 semanas de tratamiento antituberculoso. Si el conteo de linfocitos CD4 son > a 50 células/mm3 se puede retrasar cART hasta luego de 8 semanas.

Se ha evidenciado que pacientes con recuentos elevados de linfocitos T CD4 (>220 células/mm3) pueden terminar 6 meses de tratamiento antes de iniciar cART. Si por alguna razón el paciente no recibe cART debe extender el tratamiento a 9 o 12 meses.[31,46,49,75-77]

Se debe ajustar las dosis y los medicamentos que el paciente recibe cuando está bajo cART y tratamiento antituberculoso, se debe vigilar por efectos adversos, toxicidad y recaída.

El tratamiento basado en H debe ser prolongado en mujeres embarazadas, alcohólicos y pacientes con desnutrición, quienes deben recibir suplementos de piridoxina para evitar la neuropatía que se asocia a la H.[10,15,19,75]

La R es el medicamento con más interacciones con los antirretrovirales porque estimula la acción de un grupo de enzimas hepáticas, CYP450 en especial la CYP3A4, lo que reduce la acción de varios medicamentos. No se recomienda su administración con IP, algunos INRT como tenefovir, INNRT (rilpivirina, nevirapina,andetravirine). La rifabutina tiene menor efecto sobre la CYP3A4 por lo que se recomienda su uso conjunto con IP e INRT con dosis ajustadas. La rifapentina puede utilizarse en pacientes que no tengan lesiones cavitadas ya que el medicamento tiene poca penetración en estas lesiones, reservorio principal de *M. tuberculosis* en el pulmón.[15,46,49,72]

Recientemente, se ha procurado reducir la duración del tratamiento para mejorar la adherencia de los pacientes. En una revisión de Cochrane de 2019 sobre los resultados de tratamientos acortados de 4 meses al sustituir y agregar fluoroquinolonas al tratamiento de primera línea se observó que en estos regímenes había resultados similares o levemente superiores al tratamiento convencional, pero había un porcentaje más elevado de recidivas o de reinfecciones, por ello, se concluyó que estos regímenes acortados no eran recomendables.[78]

En caso de una tuberculosis diseminada o extrapulmonar, los regímenes de tratamiento son iguales entre pacientes inmunocompetentes y personas coinfectadas con VIH. En casos de linfadenitis tuberculosa, tuberculosis abdominal y tuberculosis renal un régimen de 6 meses es adecuado. En el caso de la tuberculosis renal se debe intervenir quirúrgicamente cuando se presente obstrucción con hidronefrosis. Si la tuberculosis afecta hueso, articulaciones, médula ósea se prefiere alargar el tratamiento de 9 a 12 meses por la poca penetración de los medicamentos.

En caso de tuberculosis pleural o tuberculosis pericárdica se recomienda el tratamiento estándar de 6 meses. Puede utilizarse tratamiento coadyuvante con esteroides (prednisona o dexametasona) para disminuir la inflamación, pero no sé ha encontrado beneficio a largo plazo. En tuberculosis pericárdica está indicada la pericardiectomía.

El tratamiento debe iniciarse rápidamente y se extiende hasta los 9 o 12 meses. En caso de tuberculosis del SNC, se recomienda el tratamiento con esteroides durante 2 a 8 semanas, según la condición del paciente. Además, el cART debe retrasarse hasta luego de 8 semanas de tratamiento con antituberculosos.[30,46,75]

El tratamiento interrumpido y la monoterapia son factores de riesgo importantes para desarrollar cepas de *M. tuberculosis* resistente a los fármacos. La resistencia puede surgir a uno o varios medicamentos. Se debe a mutaciones en el genoma de *M. tuberculosis* o a contagio de una cepa ya resistente. Se han identificado los genes que se ven relacionados con la resistencia a los fármacos, los más comunes son: rpoB (resistencia la rifampicina), katG e inhA (resistencia a isoniacida), pncA (resistencia a pirazinamida), embB (resistencia a etambutol), rrs (resistencia a aminoglucósidos) y gyrA (resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas).[15,79]

Al confirmar la resistencia a la isoniacida, pero sensibilidad a la rifampicina el tratamiento recomendado tiene una duración mínima de 6 meses con dosis diarias de RZE, en este caso el tratamiento es igual durante la totalidad de este. En casos de resistencia baja a la H, se puede agregar dosis altas de H junto a los otros 3 medicamentos durante los 6 meses. La OMS recomienda, si es posible, la administración conjunta de una fluoroquinolona, levofloxacina, que debe administrarse con el régimen de 3 o 4 medicamentos de primera línea diariamente durante los 6 meses del tratamiento.

En los casos en que se inicie el tratamiento de HRZE y, posteriormente, se identifica la resistencia a H, se debe continuar el esquema de 6 meses continuos de RZE más levofloxacina con o sin H. En los pacientes coinfectados con VIH se debe ajustar el tratamiento cART para evitar efectos adversos, toxicidad y fracaso al tratamiento en especial cuando se administra lamivudina, se recomienda el régimen RZE más levofloxacina con o sin H.

Este régimen no está indicado durante el embarazo, riesgo conocido de resistencia a rifampicina y levofloxacina, intolerancia a levofloxacina, riesgo conocido o antecedente de prolongación del intercalo QTc en electrocardiograma (EKG). Este puede extenderse a 9 o 12 meses en caso de cultivo positivo a los 3 meses y enfermedad con cavitaciones.[80,81]

Ante la resistencia combinada a H y E, se recomienda un tratamiento de 12 meses con RZ y levofloxacina a dosis diarias. [15]

Cuando se presenta resistencia a H y R se clasifica como tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR). La resistencia aislada a R debe tratarse como TB-MDR. Para estos casos, la OMS recomienda un esquema de tratamiento extendido cuya duración puede variar entre 18 a 24 meses.

Para este esquema se sugiere usar medicamentos que se agrupan según varios criterios, como efectividad comprobada ante *M. tuberculosis*, efectos adversos y toxicidad, se agrupan de la siguiente manera, según las recomendaciones de la OMS:

- Grupo A: levofloxacina, moxifloxacina, linezolid, bedaquilina.
- Grupo B: clofazimina, cicloserina, terizidona.
- Grupo C: etambutol, delamanid, pirazinamida, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina, estreptomicina, etionamida, protionamida, ácido p-aminosalicílico.
- Otros medicamentos: capreomicina, kanamicina y amoxicilina-ácido clavulánico

No se recomienda el uso de capreomicina y kanamicina en el tratamiento extendido. No se recomienda más el uso de macrólidos y tioacetazona. [80]

El tratamiento debe incluir los 3 medicamentos del grupo A, seleccionar una fluoroquinolona y al menos un medicamento del grupo B. Se deben mantener estos medicamentos hasta el sexto mes cuando la bedaquilina se retira y se continúa con, por lo menos 3 medicamentos. Si no es posible seleccionar 1 o 2 medicamentos del grupo A se debe utilizar ambos medicamentos del grupo B (clafazimina junto con cicloserina o terizidona).

Si el esquema no se puede completar solo con medicamentos del grupo A y B se deben utilizar medicamentos del grupo C para completarlo. Esta recomendación está sujeta a cambios que depende de la situación clínica del paciente, tolerancia, pruebas de susceptibilidad.[80]

Se recomienda que el tratamiento dure entre 15 y 20 meses. Luego de un control negativo en cultivo, el tratamiento debe extenderse de 15 a 17 meses. La fase intensiva (uso de un medicamento inyectado; amikacina o estreptomicina) tendrá una duración de 6 o 7 meses.

En la tuberculosis extrapulmonar se debe considerar el órgano afectado para establecer las dosis de medicamentos y su duración. En caso de tuberculosis del SNC se debe considerar las fluoroquinolonas, etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, linezolid, e imipenem-cilastatina ya que tienen buena penetración.

La H y Z en dosis altas tienen buena penetración y la amikacina y estreptomicina solo penetran cuando hay inflamación en las meninges.

En pacientes con coinfección TB/VIH el esquema de tratamiento no difiere. Se pueden presentar interacciones en el uso de bedaquilina y efavirenz. Si se considera utilizar tioacetazona, que ya no se recomienda, no se debe administrar en personas con estado serológico desconocido, debido al riesgo de producir síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.[80]

Las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Torácica De América, Centro De Control De Enfermedades y la Sociedad Americana De Prevención De Enfermedades Infecciosas difieren en algunos aspectos con la guía de la OMS para el tratamiento de la TB-MDR.

En esta guía, se considera que el tratamiento intensivo es la etapa en la cual se utilizan, al menos, 5 medicamentos efectivos contra *M. tuberculosis* sin importar si se incluye o no un medicamento inyectado de segunda línea (amikacina, estreptomicina). Este debe tener una duración de 5 a 7 meses, luego de la conversión del cultivo a negativo para *M. tuberculosis*. La duración total se definirá después de la conversión del cultivo, que se evaluará a partir del tercer mes de tratamiento, cuando se espera la conversión, que será aproximadamente de 15 a 21 meses.

No se recomienda el tratamiento acortado para TB-MDR con duración de 9 a 12 meses. Se sugiere más investigación a pesar de la recomendación de la OMS. El tratamiento de la TB resistente solo a H es similar al recomendado por la OMS.[81]

El uso de amoxicilina con ácido clavulánico solo se recomienda, en ambas guías, cuando se usa carbapenémicos esto debido a que no se cuenta con una presentación de ácido clavulánico sola o combinada con carbapenémicos. [80,81]

El tratamiento acortado se utiliza en pacientes que no han recibido un medicamento para TB-MDR por más de un mes y se ha descartado resistencia a fluoroquinolonas y medicamentos inyectables de segunda línea. Se debe evitar en mujeres embarazadas, en caso de evidenciar resistencia a algunos de los medicamentos del esquema, al observar intolerancia a uno de los medicamentos, en enfermedad tuberculosa en SNC, tuberculosis diseminada o coinfección por VIH en tuberculosis extrapulmonar.

Las recomendaciones de la OMS se basan en los resultados de la primera fase del estudio STREAM, en la que se analizó el uso de un esquema de 9 o 12 meses, una fase intensiva de 4 a 6 meses utilizando 7 medicamentos; kanamicina, moxifloxacina, clofazimina, etionamida, Z, E y dosis elevadas de H, más 5 meses de moxifloxacina, clofazimina, etionamida, Z y E. Se puede realizar el cambio de kanamicina a amikacina según las observaciones realizadas en tratamientos a largo plazo con kanamicina, toxicidad, efectos adversos y fracaso del tratamiento.[80]

El cART se debe continuar con ajustes a dosis y cambios de medicamentos para evitar interacciones y toxicidad. Se recomienda iniciar el tratamiento cART en las 8 semanas posteriores a iniciar el tratamiento antituberculoso. En conteos de linfocitos T CD4 < 50 células/mm3 se puede iniciar a las primeras 2 semanas del tratamiento. [80,81]

Cuando se detecta resistencia a medicamentos de primera línea, H y R, a cualquiera de las fluoroquinolonas y, al menos, a uno de los medicamentos inyectables, la enfermedad se denomina tuberculosis extensamente resistente o con resistencia extendida (TB-XDR). En estos casos se recomienda un tratamiento extendido con duración de 15 a 24 meses luego de la conversión del cultivo a negativo. El tratamiento se debe basar en las pruebas de susceptibilidad a medicamentos.

En estos casos se recomienda el uso combinado de pretonamida, bedaquelina y linezolid. Además, el uso de carbapenémicos junto con amoxicilina y ácido clavulánico ha demostrado ser efectivo. [80,81]

3.3 Tratamiento de tuberculosis latente y profilaxis

Se debe administrar tratamiento a las personas con VIH con una prueba positiva de PPD o IGRA y se les ha descartado TB activa dado el alto riesgo de desarrollar enfermedad activa.

En poblaciones con alta incidencia de TB y VIH, se ha observado que las personas con infección por VIH se benefician al recibir profilaxis junto con el cART, después de descartar enfermedad activa o en personas que reciben o recientemente descontinuaron el tratamiento para TB.

Se consideran varias pautas terapéuticas para el tratamiento de tuberculosis latente y profilaxis en personas con alto riesgo. La elección depende de las condiciones socio demográficas y epidemiológicas. Se recomienda un tratamiento de H sola durante 6 o 9 meses, R diaria por 4 meses, H con rifapentina por 3 meses, H semanal por 3 meses o HR por 3 o 4 meses. El caso de H y rifapentina se debe considerar cuando se administran conjunto con IP e INRT en quienes es preferible la H sola. La recomendación de la OMS es similar a estos esquemas. Se debe considerar ampliar el tratamiento profiláctico con cART o sin él hasta por 3 años en poblaciones con muy alta incidencia, factores de riesgo como hacinamiento, pobreza y en usuarios de drogas.[15,30,49,77,81-85]

En caso de contacto cercano con un paciente diagnosticado con TB-MDR, prueba positiva de PPD o IGRA o con diagnóstico de VIH en lugares con alta incidencia de TB-MDR, se recomienda una profilaxis con fluoroquinolonas de última generación por al menos 6 o 12 meses.[81]

3.4 Tratamiento durante el embarazo

Durante el embarazo existen algunas alternativas y situaciones especiales para el uso de antirretrovirales. En general, los medicamentos recomendados son abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina, efavirenz,r ilpivirina, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, raltegravir. [10,30,74]

En el embarazo la amikacina, estreptomicina, protionamida y etionamida están contraindicadas. La seguridad de la bedaquilina y el delamanid en el embarazo y periodo de lactancia no se ha demostrado. Se debe diseñar un esquema extendido individual que incluya medicamentos seguros durante este periodo.

El uso de medicamentos inyectados de segunda línea se encuentra contraindicado por el riego de efecto teratógenos. Se debe mantener vigilancia en el puerperio ante posibles anomalías congénitas y la eficacia del tratamiento.

El esquema acortado no se recomienda en esta población debido que los medicamentos para este régimen tienen potenciales efectos teratógenos. Por ello, en la embarazada se recomienda:

En cepas susceptibles el tratamiento de HZE por 9 o 12 meses, no se recomienda el uso de P en este grupo. Se debe administrar piridoxina para evitar los efectos neurológicos de la H.[19,80,81]

En caso de TB resistente a H se recomienda el régimen de 9 a 12 meses con H y RZE o estos, más levofloxacina. Si el régimen se acompaña de H, se deben administrar suplementos con piridoxina. Se debe retirar la Z al terminar los primeros 2 meses del tratamiento.

La mayor parte de medicamentos de segunda línea para tratamiento de TB-MDR son categoría C en el embarazo, según la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Por eso, debe vigilarse a las pacientes durante el tratamiento. El meropenem y bedaquilina se encuentran en la categoría B. no se recomienda el uso de aminoglucósidos y etionamida.

En tuberculosis latente es preferible el régimen de H solo por 6 o 9 meses, más suplementos de piridoxina. Se debe evaluar la posibilidad de agregar R al tratamiento por 6 o 4 meses según la condición de la paciente. Si es posible se puede retasar el tratamiento hasta 2 o 3 meses luego del parto.

En general, el tratamiento se recomienda a partir del segundo trimestre, ya que se tienen menos eventos adversos, como parto prematuro y bajo peso al nacer. Si la paciente ya se encuentra bajo cART debe continuar con el mismo y evaluar las interacciones con el tratamiento antituberculoso. Si se inicia el tratamiento cART se siguen las mismas recomendaciones que en mujeres no embarazadas. [19,80,81]

3.4.1 Continuación del tratamiento durante la lactancia materna

La TB activa es una contraindicación para la lactancia materna, además en condiciones de coinfección por VIH el virus se encuentra en altas concentraciones en la leche materna. Si el tratamiento para TB se ha iniciado al menos 2 semanas antes de iniciar la lactancia y la madre se encuentra en cART con niveles bajos de carga viral (< 50 copias/mL), en países de bajos recursos, se aconseja dar lactancia exclusiva los primeros 6 meses de vida. La mayor parte de medicamentos antituberculosos no alcanzan niveles terapéuticos ni tóxicos en la leche materna, pero se debe vigilar por aparición de candidiasis oral.

En casos donde no se ha logrado supresión del VIH se debe tener especial cuidado con enfermedades inflamatorias de la mama, heridas en pezón que podría exponer al recién nacido a sangre de la madre.[10,19,34,86]

3.5 Seguimiento del tratamiento

Se debe evaluar su efectividad, mientras dura el tratamiento. Se prefiere el seguimiento mediante baciloscopia y cultivo. Los rayos X de tórax seriados no son de utilidad en coinfección por TB/VIH, el Xpert no se recomienda ya que se torna positivo aun cuando los bacilos no son viables y el LF-LAM solo ha demostrado ser efectivo durante el tratamiento de pacientes en enfermedad grave y como factor pronóstico[87]. Se debe evaluar cada mes el estado clínico y la aparición de reacciones alérgicas, efectos secundarios de los medicamentos y toxicidad.

Al finalizar la fase intensiva del tratamiento para TB sensible a medicamentos de primera línea, se debe realizar control con baciloscopia. De ser negativo, se realizan nuevos controles al final de quinto y sexto mes. De extenderse el tratamiento, como en el caso de embarazadas, con persistencia de cultivo positivo al segundo mes, se deben llevar a cabo controles al menos los últimos dos meses previos al final del tratamiento.

Si el cultivo y baciloscopia se mantienen positivos al segundo mes se deben considerar las siguientes opciones como posibles causas: baja adherencia y pobre supervisión del tratamiento, dosis no adecuadas y medicamentos de calidad dudosa, lesiones cavitadas extensas y carga bacilar grande, resistencia a medicamentos y comorbilidades que interfieran con la adherencia o respuesta.

Los pacientes con esquemas alargados se benefician de los controles de baciloscopia y cultivos cada mes en especial en embarazo y TB-MDR. Cuando las baciloscopias o cultivos se mantienen positivos más allá del quinto mes se considera que el tratamiento falló y se realizan pruebas adicionales para verificar la adherencia, la calidad de los medicamentos y las dosis recibidas por el paciente. Se deben tomar en cuenta la reaparición o exacerbación de los síntomas, pérdida de peso y la intolerancia al medicamento.

Se considera pérdida de seguimiento cuando el paciente se reúsa iniciar el tratamiento o deja de tomarlo por más de un mes.[30,80] Se les debe brindar plan educacional sobre su salud y bienestar además de asesoramiento sobre la enfermedad y adhesión al tratamiento.

Se pueden realizar una o varias intervenciones para aumentar la adhesión al tratamiento, las que incluyen métodos de seguimiento, material de apoyo, apoyo psicológico y apoyo material. Este último, puede consistir en apoyo a gastos indirecto de la atención como costo de viajes, incentivos monetarios, bonos y alimentos, sobre todo, en algunos países con altas tasas de desnutrición.

Se debe considerar la capacitación del personal, médico, de enfermería y colaboradores comunitarios. Se recomienda el TDO en la comunidad o en el hogar por parte de personal comunitarios capacitado, en lugar de personal médico o familiares y en lugar de establecimientos de salud o el tratamiento no supervisado. Debe fomentarse la descentralización y el monitoreo ambulatorio de los pacientes capaces de realizarlo porque presenta mayores beneficios. El tratamiento observado por video (TOV) puede ser utilizado cuando se dispone del equipo y la capacitación necesarios.[15,80,81]

El paciente, sus familiares y el personal encargado del TDO deben estar atento para detectar posibles efectos adversos, factores o comportamientos que se relacionen con el riesgo de abandono del tratamiento y recaídas en la sintomatología.

CAPÍTULO 4. COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN TB/VIH

SUMARIO

- Abandono del tratamiento y pérdida de seguimiento.
- Resistencia al tratamiento.
- Efectos adversos, toxicidad e interacciones farmacologías.
- Síndrome de reconstitución inmune asociado a tuberculosis.

Los pacientes bajo tratamiento para TB se clasifican según varios criterios:

- Curado: caso de TB bacteriológicamente confirmado que al final del tratamiento tiene una baciloscopia o cultivos negativos y el menos un control negativo posterior.
- Tratamiento completado: caso de TB que terminó el tratamiento sin evidenciar fracaso, pero sin control negativo, baciloscopia o cultivo, ya sea que no se realizó o no se tiene resultado.
- Fracaso de tratamiento: caso de TB con baciloscopia o cultivo positivos durante control del quinto mes o posterior.
- Fallecido: paciente con TB que fallece por cualquier causa antes de iniciar o en el transcurso del tratamiento.
- Pérdida en el seguimiento: paciente con TB que no inicia el tratamiento o lo interrumpe durante un mes o más.
- No evaluado: caso de TB al que no se le ha asignado un resultado del tratamiento. Se Incluye a los casos transferidos a otra unidad y casos en los que el resultado del tratamiento no se conoce.
- Tratamiento exitoso: hace referencia a la sumatoria de los casos curados y con tratamiento completado.[30]

4.1 Abandono del tratamiento y pérdida de seguimiento

Entre las prioridades en los programas de atención y control de TB y VIH se encuentran la detección oportuna de los casos y la administración de tratamientos efectivos**.** Una de las dificultades que se encuentran estos programas son el abandono y pérdida de seguimiento durante el tratamiento.

En respuesta a este problema se desarrollan estrategias como TDO y los esquemas acortados, excepto en el tratamiento del VIH, para evitar el tratamiento incompleto por olvido, la identificación de efectos adversos y el deterioro clínico.

Se deben identificar, además, grupos que tienen más riesgo de abandonar el tratamiento. Se han realizado diversos estudios para identificar las causas y los grupos que, con más frecuencia presentan este fenómeno.

Se han obtenido resultados diversos en la incidencia del abandono y los grupos, pero se ha identificado a los hombres mayores, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, pacientes con antecedente de alcoholismo y con antecedentes de tratamiento previo y la pérdida de seguimiento. Se identificaron diferencias entre la conceptualización, los pacientes que se incluyen en estas definiciones y las dificultades que se tienen para llevar el correcto control y supervisión.[88-92]

Entre los problemas identificados atribuibles a las instituciones se observó que había mayor cantidad de pacientes que abandonaban el tratamiento en centros que se encontraban más lejanos de sus hogares, centros con gran afluencia de pacientes, que se encuentran en áreas rurales y que utilizan voluntarios como personal para supervisión de TDO. Determinantes sociales y culturales también tiene un efecto importante entre la adherencia y mantenimiento de los pacientes en los programas. En uno de los estudios se indicó que se perdía seguimiento de los pacientes cuando los proveedores del servicio eran más jóvenes y en especial mujeres.[88] Junto a la discriminación y marginación de las personas con infección por VIH.[1]

El abandono al tratamiento presenta posibles consecuencias, como mayor probabilidad de desarrollar microorganismos resistentes al tratamiento, recaídas, mayor probabilidad de toxicidad por medicamentos y muerte.[80,81,88-93]

4.2 Resistencia al tratamiento

La resistencia en casos de coinfección TB/VIH puede deberse a la resistencia del VIH, resistencia de *M. tuberculosis* o de ambos microorganismos. En estos casos, se tratarán primero por separado y luego en conjunto. Estas circunstancias son raras y complicadas

4.2.1 Resistencia del VIH al tratamiento

Cuando se inicia cART se debe realizar un control entre los 4 y 6 meses siguientes al inicio de tratamiento. Para evaluar el éxito se debe evaluar principalmente la carga viral y el recuento de linfocitos TCD4.

Si en este primer control, la carga viral no se ha reducido por debajo de 200 copias/mm^3 se considerará como falla virológica (FV). Esta complicación puede presentarse en diversas situaciones, pero englobadas en 2 contextos FV sin resistencia y FV con resistencia. En la FV sin resistencia se deben tomar en cuenta la adherencia al tratamiento, la calidad y correcto suministro de medicamento al paciente. Se deben verificar las dosis administradas, la comprensión del paciente sobre la frecuencia y cantidad de medicamento que debe tomar; su estado mental, psiquiátrico y factores de riesgo que impidan la buena adherencia del paciente. También debe tomarse en cuenta la interacción farmacológica e, incluso, problemas con la absorción y metabolismo del medicamento propios del paciente.[94]

En la FV con resistencia se debe, principalmente, a mutaciones que sufre el genoma del VIH e impiden la acción de los medicamentos sobre este. La resistencia puede ser primaria, contagio por VIH resistente, o adquirida, resistencia desarrollada durante la infección. La resistencia adquirida es más común y se debe a los errores cometidos por la TI durante la replicación del virus y la administración incorrecta de tratamiento o monoterapia. La resistencia a medicamentos de los grupos INRT, INNRT y las primeras generaciones de INSTI se desarrolla con pocas mutaciones mientras que en generaciones más recientes de INSTI e IP son necesarias más mutaciones para que se desarrolle resistencia.

La resistencia cruzada entre medicamentos del mismo grupo se ve más comúnmente en los INNRT. El VIH adquiere, con más frecuencia, resistencia a la nevirapina. Los más afectados del grupo INRT son la emtricitavina y lamivudina. Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir. En estos INSTI se ha presentado la mayor cantidad de casos de resistencia. IP es el grupo menos afectado por la resistencia adquirida y se desarrolla solo si estos medicamentos forman parte del tratamiento inicial. El maraviroc es un caso singular, pues este pierde su efectividad cuando el VIH tiene tropismo hacia CXCR4, en la primo infección o en etapas tardías. [94,95]

A causa de que estas mutaciones necesarias para generar resistencia reducen la capacidad infectiva del virus. La regresión a la especie salvaje del VIH se dará progresivamente, esta puede tomar de 1 a 10 años.

Una vez detectada la resistencia se deben realizar pruebas seriadas para detectar la aparición de nuevas mutaciones y la desaparición progresiva de la identificada en primer lugar.[95]

4.2.2 Resistencia de *M. tuberculosis* al tratamiento

El desarrollo de resistencia de *M. tuberculosis* se asocia a factores de riesgo, como pobreza, alcoholismo, trastornos mentales, pobreza, abandono al tratamiento, antecedente de tratamiento previo para *M. tuberculosis* y la coinfección por VIH.[15,78,80] Los principales genes implicados en la resistencia de *M. tuberculosis* son: rpoB (resistencia la rifampicina), katG e inhA (resistencia a isoniacida), pncA (resistencia a pirazinamida), embB (resistencia a etambutol), rrs (resistencia a aminoglucósidos) y gyrA[15,79]

Los regímenes acortados, las estrategias de TDO y apoyo al paciente son las principales estrategias que se han implementado para aumentar la cantidad de casos con tratamiento terminado y curados. Al mismo tiempo se aplican para disminuir el abandono al tratamiento y el desarrollo de resistencia farmacológica.

4.2.3 Resistencia combinada del VIH y *M. tuberculosis* al tratamiento

A todos los pacientes que se les diagnostique TB, infección por VIH o coinfección por ambos microorganismos se les deben realizar pruebas de susceptibilidad y resistencia en cuanto sea posible para dirigir el tratamiento. En entornos de medianos y bajos ingresos se debe evaluar la epidemiología y factores de riesgo para el desarrollo de resistencia.

En reportes de casos de coinfección por TB-MDR y VIH resistente al tratamiento se lograron buenos resultados con base en el conteo de linfocitos T CD4 elevados, inicio temprano, buena adherencia al tratamiento y la elección de medicamentos con menos interacciones posibles para aumentar su efecto terapéutico. Junto con los nuevos regímenes con bedaquelina y dosis ajustadas de efavirenz en combinación con R se puede lograr un buen resultado con estos pacientes.[96-98]

4.3 Efectos adversos, toxicidad e interacciones farmacologías

Entre los efectos adversos de los medicamentos en el tratamiento de primera línea se mencionan:

Síntomas gastrointestinales, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dolor abdominal. No se tiene claro cómo, los medicamentos de primera línea, inducen estos síntomas, pero se recomiendan medidas para controlarlo. El tratamiento con HRZE debe tomarse en ayunas, 2 horas antes de la comida o 4 horas después, ya que la toma conjunta con alimentos reduce su absorción. La administración de medicamentos o una porción reducida de alimento bajo en grasa pueden ayudar a reducir los síntomas. Esta indicado el uso de antiácidos y se ha observado buena tolerancia con el uso de inhibidores de la bomba de protones. Se pueden reducir los síntomas con la toma nocturna de medicamento, pero dificulta el seguimiento de TDO, el TVO puede ser una opción cuando se cuente con el equipo y la disposición. La administración conjunta de alguno antirretrovirales tales como; abacavir, etravirina, rilpivirina, ritonavir, raltegravir y elvitegravir hacen sospechar que los síntomas sean secundarios a daño hepático[15,75,76].

Hepatotoxicidad: la mayor parte de medicamentos antituberculosos y antirretrovirales pueden causar hepatotoxicidad, por lo que debe vigilarse con especial cuidado. Si se administran antituberculosos de primera línea y se ven indicios de hepatotoxicidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, se deben realizar mediciones de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y niveles de bilirrubinas. El mejor indicador es la alanino-amino-trasnferasa (ALT). Los medicamentos deben suspenderse cuando la ALT alcance concentraciones 3 veces mayores al límite superior normal y esté acompaño de síntomas. En ausencia de síntomas se debe suspender el régimen cuando la ALT se eleva por arriba de 5 veces el límite normal superior. La elevación de bilirrubinas y fosfatasa alcalina de manera desproporcionada comparada con ALT puede ser signo de toxicidad por H.

Luego de suspender los medicamentos, se deben realizar controles hasta que ALT este por debajo de 2 veces el límite normal superior, se deberán reintroducir los medicamentos uno a uno, en lapsos de una semana mientras se evalúan las concentraciones de ALT y signos de hepatotoxicidad, se sugiere el orden de R, H, Z y por último E.

Si se evidencias signos de toxicidad el medicamento debe ser suspendido y adecuarse a medicamentos menos tóxicos y con un tiempo mínimo de 9 meses de tratamiento.[74.75,76,81]

Erupción cutánea. En caso de una erupción pruriginosa, que compromete mucosa acompañada de fiebre sin ningún otro signo de enfermedad grave, el régimen antituberculoso debe continuar y el tratamiento será sintomático con administración de antihistamínicos. En caso de lesiones cutáneas sospechosas de trombocitopenia inducida por rifacimas (R, rifabutina y rifapentina), deben ser suspendidas. El tratamiento completo debe ser suspendido cuando se sospeche de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos. Puede utilizarse corticosteroides para tratar la reacción. Una vez resuelta, los medicamentos deben reiniciarse, con intervalo de 2 o 3 días entre cada uno. Si se identifica el medicamento causante debe suspenderse y ajustar el régimen. Se debe evaluar los siguientes antirretrovirales en la aparición de erupción cutánea: efavirenz, etravirina, rilpivirina, cualquier IP, abacavir y raltegravir.[75.76.81]

Fiebre inducida por medicamentos. Es de presentación paroxística que suele elevar la temperatura por arriba de 39 grados Celsius, al suspender el medicamento la fiebre suele remitir luego de 24 horas. Se deberá reiniciar el tratamiento e identificar cualquier reacción, mientras se evalúa la temperatura para omitir el medicamento causante. Se deberá ajustar el régimen en caso de retirar alguno de los medicamentos. [75]

Durante el tiempo que se deba administrar E se deberá vigilar por neuritis retrobulbar, la cual produce disminución de la agudeza visual y ceguera al color rojo y verde. Para disminuir el riesgo de neuritis periférica que puede ser producida por H, aminoglucósidos, capreomicina, etionamida, cicloserina, fluoroquinolonas, linezolid y zidovudina se deberá administrar piridoxina junto al régimen que incluya estos medicamentos.[74,75]

La nefrotoxicidad se presenta en la administración de tenofovir, atazanavir, aminoglucósidos, capreomicina, cobicistat y dolutegravir. La estreptomicina y capreomicina se relacionan con ototoxicidad, se ha observado mielosupreción y acidosis láctica en la administración de linezolid y zidovudina.

Las arritmias y prolongación del intervalo QT se asocian a lopinavir/ritonavir, efavirenz fluoroquinolonas, bedaquilina y delamanida. Se han documento cambios en el estado mental cuando se administran los siguientes medicamentos: efavirenz, rilpivirina, dolutegravir, elvitegravir, raltegravir, cicloserina, H, etionamida, fluoroquinolonas. El ácido aminosalicílico puede producir ulceraciones y hemorragia péptica.[74,81]

4.4 Síndrome de reconstitución inmune asociado a tuberculosis

En pacientes con enfermedad avanzada por VIH que inician cART o tiene un cambio reciente en sus medicamentos pueden desarrollar un síndrome caracterizado por deterioro clínico, secundario a la respuesta del sistema inmune al aumentar el conteo de linfocitos T CD4 y disminuir la carga viral. Cuando se presenta en un paciente diagnosticado con TB se le llama síndrome de reconstitución inmune asociado a tuberculosis (SIRI-TB). Puede parecer de 1 semana hasta 3 meses después de iniciar cART, cuando la creciente cantidad de linfocito T CD4 produce una respuesta a la gran cantidad de antígenos de *M. tuberculosis* presentes, que producen una recaída y exacerbación de los síntomas. Estos dependen de la extensión de la TB, fiebre, tos, en rayos X se puede ver derrame pleural, extensión de infiltrados pulmonares y en caso de afección del SNC puede observarse hidrocefalia, edema y deterioro del estado neurológico.

La incidencia de SIRI-TB es de alrededor de 18 % y los factores de riesgo asociados a la presentación del síndrome pueden ser poco tiempo entre el inicio de la terapia antituberculosa y el inicio del cART, conteo de linfocitos TCD4 por debajo de 50 células/mm^3, tuberculosis extrapulmonar o diseminada, carga viral elevada y gran cantidad de *M. tuberculosis* circulantes. Como se mencionó, los síntomas pueden variar en tuberculosis diseminada con afección en pulmón, como inflamación y formación de abscesos en nódulos linfáticos, músculos y en tejido celular subcutáneo, ascitis, hepatitis y síntomas neurológicos. Se debe descartar que los síntomas sean secundarios a falla del tratamiento o efectos adversos. [49,77,75,99-101]

El tratamiento con corticosteroides, prednisona o dexametasona suele ser eficaz para reducir el tiempo de hospitalización y la resolución más rápida de los síntomas. No se ha observado que el uso de corticosteroides reduzca la eficacia del tratamiento antituberculoso.[77]

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

Alrededor del mundo, más de 37 millones de personas se encuentran infectadas por el VIH. Esto genera una gran carga para el sistema de salud, especialmente, en países de ingresos bajos y medios donde su incidencia es aún mayor. Afecta, principalmente, a personas de grupos vulnerables que tienen poco acceso a servicios de previsión y tratamiento. Por otro lado, alrededor de 10 millones de personas se encuentran infectadas por *M. tuberculosis*, siendo una de las primeras 10 causas de muerte ocasionadas por un solo agente infeccioso, por encima de las muertes producidas por VIH/SIDA. Con poco más de 8 % de casos de infección por *M. tuberculosis* en personas que ya habían sido diagnósticas por infección por VIH, la coinfección por TB/VIH, en especial, aquellas que, con patógenos resistentes al tratamiento, representa un desafío diagnóstico debido a la presentación clínica atípica. Su alta incidencia en grupos vulnerables y sumado a esto un tratamiento combinado que suele presentar afectos adversos de larga duración y que para el paciente debe ser un compromiso para lograr la curación de la TB y el control de la infección por VIH.[1-3]

En América Latina, donde hasta el 77 % de nuevas infecciones por VIH se dan en grupos de riesgo, de ellos, según ONUSIDA para América Latina 2020, solo el 19 % había recibido tratamiento preventivo para la TB y el 60 % de personas que conocen su estado serológico tienen acceso a cART.[1]

Además, solo el 49 % de mujeres que conocían su estado serológico durante el embarazo regresa para realizar pruebas de infección por VIH a sus hijos. Esto se explicaría por la discriminación que sufre ese grupo de pacientes evidenciado por el resultado de una encuesta realizada entre 2014 y 2016, donde alrededor del 60 % de mujeres entre los 15 y 49 años afirmaron que no comprarían productos a una persona con diagnóstico de VIH. Además, a un 6 % de mujeres y 3 % de hombres con infección por VIH se les negó el ingreso a servicios sanitarios por su condición.[4]

La presentación clínica atípica de la TB en coinfección por VIH dificulta el diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento temprano. La OMS propone un algoritmo de detección basado en 4 síntomas que suelen ser los más comunes, pero se ha observado que posee una sensibilidad media y baja especificidad en especial en mujeres embarazadas. [43,44]

En la guía sobre coinfección TB/VIH de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se mencionan signos y síntomas que pueden ayudar a identificar los casos de TB pulmonar y posibles presentaciones clínicas de tuberculosis extrapulmonar en personas que viven con VIH.[30] En Guatemala, se cuenta con un manual para búsqueda de TB en personas con VIH, pero durante su revisión se observó que la información que contenía era una versión resumida del manual de la OPS sin aportar información adicional sobre presentación clínica u otros métodos diagnósticos.[102]

Debido a la dificultad que presenta el diagnóstico clínico de la TB en pacientes coinfectados con VIH, el diagnóstico por medios microbiológicos, de imagen y complementarios son de gran importancia. Durante el desarrollo del documento se observó que los métodos de imagen en la coinfección TB/VIH, cuando la presentación es pulmonar no brindan información esencial para diagnóstico debido a que al menos 1 de cada 4 pacientes tendrán una radiografía de tórax normal. La TAC de tórax no es un estudio que se utilice habitualmente para llegar al diagnóstico, pero puede realizarse en etapas posteriores o en sospecha de tuberculosis ganglionar. En caso de tuberculosis extrapulmonar la TAC, el ultrasonido y la resonancia son ayudas diagnósticas para conocer la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de lesiones como abscesos. Si existe compromiso del SNC, la resonancia magnética o TAC de cráneo permiten ver la extensión del daño causado por la enfermedad, complicaciones como edema cerebral, hidrocefalia. Además, es posible descartar otros procesos que podrían comprometer el encéfalo y que se incluyen en el diagnóstico diferencial en un paciente con alteración del estado de conducta y conciencia con VIH. En países donde no es posible la realización de estudios por su costo como la TAC y resonancia se aplican estrategias como en FASH junto con criterios clínicos más amplios para sospechar de TB.[15,28,29,57-59]

Debido al riesgo que corren las personas infectadas por VIH de reactivación de la tuberculosis, es conveniente que se realicen las pruebas de tamizaje PPD e IGRA ya que, de ser positivo, estas personas se benefician al iniciar el tratamiento para tuberculosis latente. La profilaxis es crucial en países y regiones con altos índices de TB.

Los métodos microbiológicos son muy importantes, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento durante el tratamiento. La baciloscopia y cultivo en medio sólido son los métodos más ampliamente distribuidos.

Tienen la ventaja de ser más sencillos y menos costosos, pero con desventajas, como poca sensibilidad, tiempo más prologado para dar un resultado que métodos más modernos como el cultivo en medios líquidos y las técnicas de PCR, Xpert, Hain y LPA para el diagnóstico. Esto se debe a que no se ha comprobado que las pruebas de PCR sean útiles para el seguimiento durante el tratamiento. En la guía para búsqueda de casos de TB en personas con VIH en Guatemala solo se menciona el uso de baciloscopia para el seguimiento. Se indica la realización de cultivo cuando el diagnóstico se realiza por medio de Xpert antes de iniciar el tratamiento y cuando la baciloscopia, sin control de cultivo, al final de la fase intensiva continúa positiva. Debido a que los pacientes con coinfección TB/VIH son principalmente paucibacilares, se pueden malinterpretar los resultados de los controles únicamente con estos criterios. Además, no se indica el control de baciloscopia ni cultivo al quinto y sexto mes, a menos de que el diagnóstico hubiera sido realizado mediante Xpert.[102] La guía de práctica clínica de tuberculosis publicada por el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) no menciona el seguimiento del paciente. [103]

La detección de TB-MDR debe ser rutinaria en regiones con alta incidencia de resistencia y en personas con factores de riesgo como tratamiento previo y coinfección por VIH. En un estudio realizado en Guatemala en 2016 se observó que solo el 5 % de los casos de TB con baciloscopia negativa conocía el resultado del cultivo y solo en 1 de cada 10 pacientes tratados con anterioridad se realizó, al menos, un cultivo y prueba de sensibilidad. De estos, al 19 % se le diagnóstico TB-MDR. Se destaca que los cultivos y pruebas de sensibilidad realizados en el sector privado no siempre se reportan. Una de las posibles causas para que haya escaza notificación de casos y realización de cultivos es el desconocimiento del personal encargado del primer contacto con el paciente sobre la importancia de realizar estas pruebas y las condiciones en las que estas deben ser aplicadas. [104]

El tratamiento para la infección por VIH debe ser un pilar importante en los programas de salud pública ya que los pacientes que reciben cART se ven beneficiados, reduciendo la morbi mortalidad. Debido a que el tratamiento durante la coinfección TB/VIH es complicado, es necesario que se tengan en cuenta las interacciones y efectos adversos de los medicamentos.

En Guatemala, está disponible una guía de administración de antirretrovirales[105] que considera situaciones especiales, como embarazo y coinfección TB/VIH. En la guía sobre coinfección TB/VIH[102] se presentan esquemas para el tratamiento combinado con antituberculosos y ajustes basados en el resultado de un estudio realizado en 2017 sobre VIH resistente al tratamiento. Los resultados de ese estudio indican que, al menos un 14 % de los pacientes con tratamiento cART tienen VIH resistente a algunos de los medicamentos, 12 % al grupo INNRT, 3.6 % al grupo de INRT y 0.8 % al IP.[106]

Junto con el tratamiento de la TB se deben aplicar estrategias para evitar el abandono al tratamiento y la aparición de resistencia. Entre las guías disponibles para Guatemala no se encontraron lineamientos para el tratamiento de la TB-MDR ni en situaciones especiales que sirvan para el seguimiento de estos pacientes. Junto a la poca búsqueda, detección y seguimiento correcto de pacientes, es posible que la incidencia de TB-MDR en pacientes coinfectados con VIH sea más alta. Para la detección y control de reacciones adversas e intoxicación, debe educarse al paciente para que consulte cuando aparezca uno de los síntomas de estas complicaciones. Mediante esta educación, también es posible disminuir el abandono del tratamiento, prevenir el desarrollo de resistencia y mejorar las condiciones de vida del paciente. Se debe instruir al personal para manejar la reintroducción del tratamiento combinado, lo cual si se tiene contemplado en las guías disponibles en Guatemala.[102,105]

CONCLUSIONES

El diagnóstico y el tratamiento de la coinfección por TB/VIH deben ser prioritarios para la comunidad médica y para las entidades estatales ya que es una enfermedad incapacitante, que eleva el gasto en salud y crea un estigma social para las personas que lo padecen. Estas enfermedades son prevenibles y curables en el caso de la TB y controlable en la infección por VIH.

La presentación atípica de la TB en personas que viven con VIH complica la detección de posibles casos, principalmente, en poblaciones en riesgo y países con ingresos medios y bajos. Esto demuestra la importancia de programas para la prevención y diagnóstico temprano para evitar posibles complicaciones y la muerte.

Existen diversos métodos diagnósticos para la TB en personas que viven con VIH, que han evolucionado para ser más sensibles y específicas. Facilitan el diagnóstico en situaciones complicadas, como en la coinfección con el VIH. En la actualidad, los más importantes son los ensayos de IGRA en tuberculosis latente, las pruebas de PCR, PLA y cultivos en medios líquidos. Con ellos, se logra un diagnóstico más rápido y sensible. Además, se identifica la resistencia a medicamentos. Los métodos de imagen coadyuvan en el diagnóstico para conocer la extensión de la enfermedad diseminada.

Conocer el esquema de tratamiento para la coinfección TB/VIH y la aplicación de estrategias correctas, como el TDO, la identificación de resistencia y el seguimiento integral de los pacientes, pueden garantizar mayores tasas de curación y control de la enfermedad.

La identificación de factores de riesgo y primeros signos de las complicaciones durante el tratamiento de la coinfección TB/VIH pueden garantizar la adherencia y el control de las complicaciones para mantener un buen régimen de tratamiento que eleve la posibilidad de curación y control de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Se deben expandir los alcances de la investigación en América Latina, dado que, la revisión bibliográfica evidenció que la mayor parte de las investigaciones eran de tipo documental, centrada en la caracterización de grupos reducidos que visitan un centro en específico, con alcance y utilidad limitados para el desarrollo de investigaciones posteriores, planes o guías en las que se incluyan poblaciones mucho mayores.

El MSPAS de Guatemala debe desarrollar programas de capacitación por nivel de complejidad para el personal que atiende casos de TB y VIH donde se enumeren y describan la metodología a seguir y la importancia de estos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con TB, infección por VIH y coinfección TB/VIH.

El MSPAS de Guatemala debe basarse en guías publicadas en la región y en el ámbito mundial para desarrollar guías y planes para el personal. De esta forma, contará con documentos válidos con información completa para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades transmisibles. También evitará presentar como propia información incompleta y resumida de otras entidades.

El MSPAS de Guatemala debe poner a disposición del público información sobre la prevención y diagnóstico de la TB e infección por VIH. Además, debe garantizar el acceso a las guías, planes y documentos en general creados para el control de enfermedades transmisibles, ya que durante el desarrollo de esta investigación se tuvo dificultad para acceder a esta información en formato digital.

El MSPAS de Guatemala debe generar un medio para la notificación y control epidemiológico para los servicios privados de atención para conocer el perfil epidemiológico e incidencia de las enfermedades transmisibles y crónicas de la población en general.

La Universidad de san Carlos de Guatemala debe crear programas de investigación para el desarrollo y apoyo de proyectos para generar conocimiento útil y valido por medio de los distintos programas de pregrado y post grado de las unidades académicas que la conforman.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. UNAIDS data 2020. [en línea]. Ginebra: ONUSIDA; 2020 [consultado 25Jul 2021]. Disponible en: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data

2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Aprovechando el momento, la respuesta al VIH en América Latina. [en línea]. Ginebra: ONUSIDA; 2020 [consultado 25Jul 2021]. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/documents/2020/global-aids-report-latin-america

3. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2020 [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [consultado 26 Jul 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131

4. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH y sida. Informe GAM Guatemala Monitoreo Global del Sida, 2018 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018. [consultado 25 Jul 2021]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/GTM_2019_countryreport.pdf

5. Fauci A, Lane H. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Jameson J., Loscalzo J. editores Harrison principios de medicina interna. 19 ed. México, D.F.: McGraw-Hill interamericana; 2016: vol. 2 p. 1215-1285.

6. Hall H, Whitmore S, Owen, Branson B, Mokotoff, Selik R, Revised Surveillance case definition for HIV infection United States ,2014. [en línea]. Atlanta: CDC; 2014. [consultado 25 Jul 2021] Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf

7. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, Microbiología médica. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2017. capítulo 54. Retrovirus; p. 529-545.

8. Sued O. Infección aguda/reciente por el VIH-1. Características clínicas, virológicas e inmunológicas y efectos del tratamiento inmunomediado. [tesis de Doctorado en línea]. Barcelona: Universitat de Barcelona, Facultat de Medicina; 2016. [consultado 25Jul 2021]. Disponible en: https://www.tdx.cat/handle/10803/396267#page=1

9. Dupont M, Sattentau J. Macrophage cell-cell interactions promoting HIV-1 infection. Viruses [en línea]. 2020 [consultado 25 de Jul 2020]; 12(5): 492-509. doi:10.3390/v12050492.

10. Cunningham F, Leveno K, Bloom S., DasheJ, Hoffman B, Casey B, et al. Williams Obstetricia. 25 ed. México D.F.: McGraw-Hill interamericana; 2018. Capítulo 65. Infección de transmisión sexual; p. 1247-1250.

11. Vidya K, Karthigeyan K, Tripathi S, Hanna L. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. Front. Immunol [en línea]. 2017 Mayo [consultado 25 Jul 2021] 8:580. doi: 10.3389/fimmu.2017.00580.

12. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau J. Immuneactivation in thecourseof HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. HIV Medicine [en línea]. 2016 [consultado 25 Jul 2021]; 14(2): 89-1056. DOI: 10.1111/hiv.12310

13. Mikulak J, Oriolo F, Di Vito C, Mavillo D. Natural killercells in HIV-1 infection and therapy. AIDS [en línea]. 2017 Nov [consultado 26 Jul 2021]; 31(17): 2317–2330. doi:10.1097/QAD.0000000000001645

14. Cribbs S, Crothers, Morris A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: immunity, infection, and inflammation. PhysiolRev [en línea]. 2020 [consultado 26 Jul 2021]; 100 (2): 603–632.; doi:10.1152/physrev.00039.2018.

15. Raviglione M. Tuberculosis. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. editores. Harrison principios de medicina interna. 19 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2016: vol. 2 p. 1102-1122.

16. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2017. capítulo 22. Mycobacterium y bacterias acido alcohol resistentes relacionadas; p. 218-233.

17. Awuh J, Flo T, Awuh J, Flo T. Molecular basis of mycobacterial survival in macrophages. Cell. Mol. LifeSci [en línea]. 2016 Nov [consultado 26 Jul 2021]; 74: 1625–1648; Doi.10.1007/s00018-016-2422-8.

18. Reyes A. Caracterización fisicoquímica y funcional de peroxirredoxinas de Mycobacterium tuberculosis y la célula huésped. [tesis Doctorado en línea]. Uruguay: Universidad de la República, Facultad de Medicina; 2019. [consultado 28 Jul 2021]. Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/24733/1/uy24-19667.pdf

19. Miele K, Bamrah S, Tepper N. Tuberculosis in pregnancy. Obstet Gineco [en línea]. 2020 Jun [consultado 26 Jul 2021]; 135(6): 1444–1453. doi:10.1097/AOG.0000000000003890

20. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Epidemiologia. Arbovirosis Tuberculosis enfermedades transmitidas por agua y alimentos COVID-19: notificación semanal. Boletín de la Semana Epidemiológica [en línea]. 2020. [consultado 27 Jul 2021]; NO.13. Disponible en: http://epidemiologia.mspas.gob.gt/phocadownloadpap/boletin-semana-epidemiologica/Semepi-13.pdf

21. Liu C, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. Cell Mol Immunol [en línea]. 2017 Dic [consultado 27 Jul 2021]; 14(12): 963–975.doi: 10.1038/cmi.2017.88

22. Sia J, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. MicrobiolSpectr [en línea]. 2019 Jul [consultado 27 Jul 2021]; 7(4): [aprox. 57 pant.] doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.

23. Mayito J, Andia I, Belay M, Jolliffe D, Kateete D, Reece S, et al. Anatomic and celular niches for Mycobacterium tuberculosis in latent tuberculosis infection. J InfectDis [en línea]. 2019 Mar [consultado 27 Jul 2021]; 219(5): 685–694. doi: 10.1093/infdis/jiy579

24. Drain P, Bajema K, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher S, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. Clin MicrobiolRev [en línea]. 2018 Jul [consultado 27 Jul 2021]; 31 (4): [aprox. 24 pant.]. https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18

25. Moule M, Cirillo J. Mycobacterium tuberculosis dissemination plays a critical role in pathogenesis. Front. Cell. Infect. Microbiol [en línea]. 2020Feb [consultado 27 Jul 2021]; 10 (65): [aprox. 12 pant.] doi: 10.3389/fcimb.2020.00065

26. Rao M, Ippolito G, Mfinanga S, Ntoumi, Yeboah-Manu D, Vilaplana C, et al. Latent TB Infection (LTBI)–Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and the dynamics of the granuloma battleground. International JournalofInfectiousDiseases [en línea]. 2019 [consultado 28 Jul 2021]; 80 Suppl: S58-S61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.035

27. Kim P, Lee J, Choi D, Eoh H, Hong Y. Endothelial lineage-specific interaction of Mycobacterium tuberculosis with the blood and lymphatic systems. Tuberculosis (Edinb) [en línea]. 2018 Jul [consultado 28 Jul 2021]; 111: p.1-7. https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.04.009

28. Sánchez L, Felder F, Dellamea M, Paz M., Sáez A, Volpacchio M. Tuberculosis extra pulmonar. Revista Imágenes [en línea]. 2016 [consultado 28 Jul 2021]; 5 (4): 5-37. Disponible en: https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2017/1_febrero/faardit/extrapulmonar_eng.pdf

29. Castillo M, Caicedo D, Pabón J, Ramírez B. Tuberculosis relacionada a V.I.H. RECIMUNDO [en línea]. 2020 Feb [consultado 28 Jul 2021]; 4(1), 117-131. https://doi.org/10.26820/.

30. Organización Mundial de la Salud. Coinfección TB/VIH guía clínica regional. Actualización 2017 [en línea]. Ginebra: OMS; 2017 [consultado 28 Jul 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/34855.

31. Grupo Aisa. Curso virtual VIH TB 4 [Video]. 10 Mar 2021. [consultado 28 Jul 2021] [1:35min.]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=ePU3zLt6qsg.

32. Sharma S, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: a new look at an old foe. J Clin TubercOtherMycobactDis [en línea]. 2016 Mar [consultado 28 Jul 2021]; 3:13-27. doi: 10.1016/j.jctube.2016.03.003. PMID: 31723681; PMCID: PMC6850233.

33. Bothamley G, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa L, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: aTBNET cross-sectionl survey. BMC PregnancyChildbirth [en línea]. 2016 Oct [consultado 28 Jul 2021];16(1): [aprox. 6 pant.]. doi: 10.1186/s12884-016-1096-4. PMID: 27729022; PMCID: PMC5059923

34. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Dashe J, Hoffman B., Casey B., et al. Williams Obstetricia. 25 ed. México D.F.: McGraw-Hill interamericana; 2018. Capítulo 51. Trastornos pulmonares; p.987-1003.

35. Malhamé I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent tuberculosis in pregnancy: a systematic review. PLoS ONE [en línea]. 2016 Mayo [consultado 28 Jul 2021]; 11(5): [aprox. 12 pant.] DOI: 10.1371/journal.pone.015482

36. De León N, Gordillo R, Chocó A, Mejía-Villatoro C. Morbi-mortalidad en pacientes con infección por Mycobacterium tuberculosis comprobada, y co-infección VIH-Tuberculosis en Hospital Roosevelt en Guatemala.Rev. med. interna Guatem [en línea]. 2016 [consultado 28 Jul 2021]; 20 Suppl. 1: S31-38. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987180/04.pdf

37. Walter N, De Jong B, Garcia B, Dolganov G, Worodria W, Byanyima P, et al. Adaptation of Mycobacterium tuberculosis to impaired host immunity in HIV-infected patients. J InfectDis [en línea]. 2016 Oct [consultado 28 Jul 2021];214(8):1205-1211. doi: 10.1093/infdis/jiw364

38. Day C, Abrahams D, Harris L, van Rooyen M, Stone L, de Kock M. HIV-1 infectionis associated with depletion and functional impairment of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells in individuals with latent tuberculosis infection. J Immunol [en línea]. 2017 Sep [consultado 28 Jul 2021]; 199(6): 2069-2080. doi: 10.4049/jimmunol.1700558.

39. Wong K, Nguyen J, Blair L, Banjanin M, Grewal B, Bowman S, et al. Pathogenesisofhuman immunodeficiency virus-mycobacterium tuberculosis co-infection. J Clin Med [en línea]. 2020 Nov [consultado 28 Jul 2021]; 9(11):3575. doi: 10.3390/jcm9113575.

40. Diedrich C, O'Hern J, Gutierrez M, Allie N., Papier P, Meintjes G, et al. Relationship between HIV coinfection, interleukin 10 production, and Mycobacterium tuberculosis in human lymphnode granulomas. J InfectDis [en línea]. 2016 Nov [consultado 28 Jul 2021]; 214(9):1309-1318. doi: 10.1093/infdis/jiw313.

41. Amelio P, Portevin D, Hella J, Reither K, Kamwela L, Lweno O, et al. HIV infection functionally impairs Mycobacterium tuberculosis-Specific CD4 and CD8 T-Cell responses. J Virol [en línea]. 2019 Feb [consultado 28 Jul 2021]; 93(5): e01728-18. doi: 10.1128/JVI.01728-18.

42. Rios C, Verón F. La Tuberculosis e infección por VIH/sida: una visión panorámica. SCIENTIFICA [en línea]. 2017 [consultado 28 Jul 2021]; 15(2): 32-34. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-00542017000200008&lng=pt.

43. Brennan A, Maskew M, Larson B, Tsikhutsu I, Bii M, Vezi L, et al. Prevalence of TB symptoms, diagnosis and treatment among people living with HIV (PLHIV) not on ART presenting at out patien tclinics in South Africa and Kenya: baseline results from a clinical trial. BMJ Open [en línea]. 2020 [consultado 29 Jul 2021]; 10: e035794. doi:10.1136/bmjopen-2019-035794

44. Modi S, Cavanaugh S, Shiraishi R, Alexander H, McCarthy K, Burmen B, et al. performance of clinical screening algorithmsfor tuberculosis intensified case finding among people living with HIV in Western Kenya.PLoSONE [en línea]. 2016 [consultado 29 Jul 2021]; 11(12): e0167685.doi: 10.1371/journal.pone.0167685

45. Organización Mundial de la Salud. Chest radiography in tuberculosis detection [en línea]. Ginebra: OMS; 2016 [consultado 30 Jul 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf

46. Asociación Médica Mexicana de VIH/SIDA. Sesión mensual tuberculosis y VIH. [Video]. 27 Sep 2019. [citado 30 Jul 2021] [1:03min.]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=0MxCmXaYFTQ

47. Çavuşoğlu C, Yaşar M, Sezai M, Işıkgöz M, Nurullah M. Evaluation of the performance of QuantiFERON®-TB Gold plus test in active tuberculosis patients. J Clin Tuberc Otros MycobactDis [en línea]. 2021 Feb [consultado 30 Jul 2021]; 23: 100223. doi: 10.1016 / j. jctube.2021.100223.

48. Gonzalez L, Hincapie M, Tassinari, Cañas A., Celiis C. Compromiso pulmonar en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Universitas Médica [en línea]. 2018[consultado 30 Jul 2021]; 59(1) [aprox. 19 pant.]. DOI: https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-1.cppi

49. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan R, et al. Tuberculosis-HIV co-infection: progress and challenges after two decades of global antiretroviral treatment roll-out. ArchBronconeumol [en línea]. 2020 Jul [consultado 30 Jul 2021]; 56(7): 446-454. doi: 10.1016/j.arbres.2019.11.015.

50. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth-GenerationQuantiFERON-TB Gold Plus: what is theevidence? J Clin Microbiol [en línea]. 2020 Ago [consultado 30 Jul 2021]; 58(9): e01950-19. doi: 10.1128/JCM.01950-19

51. Grupo Aisa. Curso virtual VIH TB 9 [Video]. 28 Abr 2021. [consultado 30 Jul 2021]; [2:28min.]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=4gDyRAjkJ6c

52. Birku M, Desalegn G, Kassa G, Tsegaye A, Abebe M. Effect of pregnancy and HIV infection on detection of latent TB infection byTuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay among women living in a high TB and HIV burden setting. Int J InfectDis [en línea]. 2020 Dic [consultado 30 Jul 2021]; 101: 235-242. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1452

53. Jovani V, Barrenengoa J, García M, García R, González D, Marco, et al. Diagnóstico y tratamiento de tuberculosis latente en pacientes que van a iniciar terapia biológica.Rev Sociedad Val Reuma [en línea]. 2018 Oct [consultado 30 Jul 2021]; 7(4): p. 23-25. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6648038

54. Asociación Colombiana de Infectología. Modulo 5 - VIH y Tuberculosis: curso situaciones especiales VIH [Video]. 1 Mayo 2018 [consultado 30 Jul 2021]; [48 min] Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=bwlbMcb1TCk&t=2001s

55. Nakiyingi L, Bwanika J, Ssengooba W, Mubiru F, Nakanjako D, Joloba M, et al. Chest X-ray interpretation does not complement Xpert MTB/RIF in diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis among TB-HIV co-infected adults in a resource-limited setting. BMC InfectDis [en línea]. 2021 Ene [consultado 30 Jul 2021]; 21(1):63. doi: 10.1186/s12879-020-05752-7

56. Creswell J, Qin Z, Gurung R, Lamichhane B, Yadav D, Prasai M, et al. The performance and yield of tuberculosis testing algorithms using microscopy, chest x-ray, and Xpert MTB/RIF. J Clin TubercOtherMycobactDis [en línea]. 2018 Nov [consultado 30 Jul 2021]; 14:1-6. doi: 10.1016/j.jctube.2018.11.002

57. Van Hoving D, Griesel R, Meintjes G, Takwoingi Y, Maartens G, Ochodo EA. Abdominal ultrasound for diagnosing abdominal tuberculosis or disseminated tuberculosis with abdominal involvement in HIV-positive individuals. Cochrane DatabaseSystRev [en línea]. 2019 Sep [consultado 30 Jul 2021]; 9(9): CD012777. doi: 10.1002/14651858.CD012777.pub2

58. Weber S, Saravu K, Heller T, Kadavigere R, Vishwanath S, Gehring S, et al. Point-of-care ultrasound for extrapulmonary tuberculosis in India: a prospective cohort studyin HIV-positive and HIV-negative presumptive Tuberculosis patients. Am J TropMedHyg [en línea]. 2018 Ene [consultado 30 Jul 2021]; 98(1): 266-273. doi: 10.4269/ajtmh.17-0486.

59. Bobbio F, Di Gennaro F, Marotta C, Kok J, Akec G, Norbis L, et al. Focused ultrasound to diagnose HIV-associated tuberculosis (FASH) in the extremely resource-limited setting of South Sudan: a cross-sectional study. BMJ Open [en línea]. 2019 Abr [consultado 30 Jul 2021]; 9(4): e027179. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027179.

60. Kosack C, Spijker S, Halton J, Bonnet M, Nicholas S, Chetcuti K, et al. Evaluation of a chest radiograph reading and recording system for tuberculosis in a HIV-positive cohort. Clin Radiol [en línea]. 2017 Jun [consultado 30 Jul 2021]; 72(6): 519.e1-519.e9. doi: 10.1016/j.crad.2017.01.008.

61. Kistan J, Laher F, Otwombe K, Panchia R, Mawaka N, Lebina L, et al. Pulmonary TB: varying radiological presentations in individuals with HIV in Soweto, South Africa. Trans R SocTropMedHyg [en línea].2017 Mar [consultado 30 Jul 2021];111(3):132-136. doi: 10.1093/trstmh/trx028.

62. Mathur M, Badhan R, Kumari S, Kaur N, Gupta S. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis-a comparative study between immunocompromised and immunocompetent patients. J Clin Diagn Res [en línea]. 2017 Sep [consultado 30 Jul 2021];11(9): TC06-TC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/28183.10535.

63. Méndez P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future. Scand J Immunol [en línea]. 2017 Ago [consultado 1 Ago 2021]; 86(2): 76-82. doi: 10.1111/sji.12567.

64. Hongler J, Musaazi J, Ledergerber B, Eberhard N, Sekaggya C, Keller PM, et al. Comparison of Löwenstein-Jensen and BACTEC MGIT 960 culture for Mycobacterium tuberculosis in people living with HIV. HIV Med [en línea]. 2018 Oct [consultado 1 Ago 2021]; 19(9): 654-661. doi: 10.1111/hiv.12635.

65. Luetkemeyer A, Firnhaber C, Kendall M, Wu X, Mazurek G, Benator D, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF versus AFB Smear and Culture to identify pulmonary tuberculosis in patients with suspected tuberculosis from low and higher prevalence settings. Clin InfectDis [en línea]. 2016 May [consultado 1 Ago 2021]; 62(9): 1081-8. doi: 10.1093/cid/ciw035.

66. Berhanu R, David A, da Silva P, Shearer K, Sanne I, Stevens W, et al. Performance of Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, and abbott real time MTB for Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a High-HIV-burden setting. J Clin Microbiol [en línea]. 2018 Nov [consultado 1 Ago 2021]; 56(12): e00560-18. doi: 10.1128/JCM.00560-18.

67. Dorman S, Schumacher S, Alland D, Nabeta P, Armstrong D, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. Lancet InfectDis [en línea]. 2018 Ene [consultado 1 Ago 2021]; 18(1): 76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6.

68. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger C, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane DatabaseSystRev [en línea]. 2021 Ene [consultado 2 Ago 2021]; 1(1): CD012768. doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub3.

69. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection [en línea]. Geneva: OMS; 2020. [consultado 2 Ago 2021] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570420/pdf/Bookshelf_NBK570420.pdf

70. Huerga H, Cossa L, Manhiça I, Bastard M, Telnov A, Molfino L, et al. Systematic, point-of-car eurine lipoarabinomannan (Alere TB-LAM) assay for diagnosing tuberculosis in severely immunocompromised HIV-Positive ambulatory patients. Am J TropMedHyg [en línea]. 2020 Mar [consultado 2 Ago 2021]; 102(3): 562-566. doi: 10.4269/ajtmh.19-0493.

71. Shah M, Hanrahan C, Wang Z, Dendukuri N, Lawn S, Denkinger C, et al. Lateral Flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. Cochrane DatabaseSystRev [en línea]. 2016 Mayo [consultado 2 Ago 2021]; 2016(5): CD011420. doi: 10.1002/14651858.CD011420.pub2.

72. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, Kohli M, Nathavitharana R, Zwerling A, et al. Lateral Flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living withHIV. Cochrane DatabaseSystRev [en línea]. 2019 Oct [consultado 2 Ago 2021]; 10(10): CD011420. doi: 10.1002/14651858.CD011420.pub3.

73. Hivinfo.nih.gov. Visión general de la infección por el VIH [en línea]. Rockville: Office of AIDS research of National Institutes of Health; [Actualizado Feb 2021; consultado 4 Ago 2021]; Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda

74. Safrin S. Agentes antivirales. En: Katsung B. editor. Farmacología básica y clínica. 14 ed. México D.F.: McGraw-Hill interamericana. 2019: p. 863-894.

75. Nahid P, Dorman S, Alipanah N, Barry P, Brozek L, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/InfectiousDiseasesSocietyofAmericaclinicalpracticeguidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin InfectDis [en línea]. 2016 Oct [consultado 4 Ago 2021]; 63(7): e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376.

76. Grupo Aisa. Curso virtual VIH TB 8. [Video]. 21 Abr 2021. [consultado 4 Ago 2021] [1:18min]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=VoaqtlBOKEc&t=3118s

77. Meintjes G, Brust J, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. Lancet HIV [en línea]. 2019 Jul [consultado 4 Ago 2021]; 6(7): e463-e474. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30154-7

78. Grace A, Mittal A, Jain S, Tripathy J, Satyanarayana S, TharyanP, et al. Shortened treatment regimens versus the standard régimen fordrug-sensitive pulmonary tuberculosis. Cochrane DatabaseSystRev [en línea]. 2019 Dic [consultado 4 Ago 2021]; 12(12): CD012918. doi: 10.1002/14651858.CD012918.pub2.

79. Bock P, Jennings K, Vermaak R, Cox H, Meintjes G, Fatti G, et al. Incidence of tuberculosis among HIV-positive individuals initiating antiretroviral treatment at higherCD4 counts inthe HPTN 071 (PopART) Trial in South Africa. J AcquirImmuneDeficSyndr [en línea]. 2018 Ene [consultado 4 Ago 2021];77(1): 93-101. doi: 10.1097/QAI.0000000000001560.

80. Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [en línea]. Geneva: OMS; 2019 [consultado 4 Ago 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/pdf/Bookshelf_NBK539517.pdf

81. Nahid P, Mase S, Migliori G, Sotgiu G, Bothamley G, Brozek L, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. Am J RespirCritCareMed [en línea]. 2019 Nov [consultado 4 Ago 2021];200(10): e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST

82. González L., Malatesta A. Isoniacida vs isoniacida/rifampicina en tratamiento de tuberculosis latente: una revisión sistemática de literatura. [tesis Químico Farmacéutico en línea]. Bogotá D.C.: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Facultad de Ciencias Química Farmacéutica; 2020 [consultado 4 Ago 2021]. Disponible en: https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/3791/PROYECTO%20DE%20GRADO%20-%20ISONIACIDA%20VS%20ISONIACIDA-RIFAMPICINA%20EN%20TRATAMIENTO%20DE%20TUBERCULOSIS%20LATENTE%20UNA%20REVISION%20SISTEMATICA%20DE%20LA%20LITERATURA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

83. Njie G, Morris S, Woodruff R, Moro R, Vernon A, Borisov A. Isoniazid-Rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Am J PrevMed [en línea]. 2018 Ago [consultado 4 Ago 2021]; 55(2): 244-252. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.

84. Soto M, Meneses Y. Eficacia de la isoniacida en la prevención de tuberculosis en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana. [tesis Especialidad en Enfermería en salud Familiar y Comunitaria en línea]. Lima: Universidad privada Norbert Wiener Facultad de Ciencias de la Salud. 2019 [consultado 4 Ago 2021]. Disponible en: http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3683/T061_43620625_42595587_S.pdf?sequence=3&isAllowed=y

85. Juszkiewicz K, Jarosz M, Włoszczak A, Głowacka M. Effectivenessof tuberculosis prophylaxis in patients with HIV/AIDS –retrospective análisis of data from Almaty, Kazakhstan, 2010-2015. Ann AgricEnvironMed [en línea]. 2020 Dic [consultado 4 Ago 2021];27(4):695-701. doi: 10.26444/aaem/118611.

86. Larsen A, Magasana V, Dinh T, Ngandu N, Lombard C, Cheyip M, et al. Longitudinal adherence to maternal antiretroviral therapy and infant Nevirapine prophylaxis from 6 weeks to 18 months post partum amongst a cohort of mothers and infants in South Africa. BMC InfectDis [en línea]. 2019 Sep [consultado 4 Ago 2021]; 19(Suppl 1): 789. doi: 10.1186/s12879-019-4341-4.

87. Gupta A, Peters J, Flach C, Lawn S. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. BMC Med [en línea]. 2016 Mar [consultado 4 Ago 2021]; 14:53. doi: 10.1186/s12916-016-0603-9.

88. Aung Y, Swe P, Kyaw Z, Thein S. Differential loss to follow-up rates among adult tuberculosis patients–findings from the larges private sector tuberculosis clinic database in Myanmar. PLoSOne [en línea]. 2019 Jun [consultado 6 Ago 2021];14(6): e0218450. doi: 10.1371/journal.pone.0218450.

89. Mulongeni P, Hermans S, Caldwell J, Bekker L, Wood R, Kaplan R. HIV prevalence and determinants of loss-to-follow-up in adolescents and Young adults with tuberculosis in Cape Town. PLoSOne [en línea]. 2019 Feb [consultado 6 Ago 2021];14(2): e0210937. doi: 10.1371/journal.pone.0210937.n

90. Kalinjuma A, Glass T, Weisser M, Myeya S, Kasuga B, Kisung'a Y, et al. Prospective assessment of los to follow-up: incidence and associated factors in a cohortof HIV-positive adults in rural Tanzania. J Int AIDS Soc [en línea]. 2020 Mar [consultado 6 Ago 2021];23(3): e25460. doi: 10.1002/jia2.25460.

91. Tweya H, Oboho I, Gugsa S, Phiri S, Rambiki E, Banda R, et al. Loss to follow-up before and after initiation of antiretroviral therapy in HIV facilities in Lilongwe, Malawi. PLoSOne [en línea]. 2018 Ene [consultado 6 Ago 2021]; 13(1): e0188488. doi: 10.1371/journal.pone.0188488.

92. Gezae K, Abebe H, Gebretsadik L. Incidence and predictorsof LTFU among adults with TB/HIV co-infection in two governmental hospitals, Mekelle, Ethiopia, 2009-2016: survival model approach. BMC InfectDis [en línea]. 2019 Feb [consultado 6 Ago 2021]; 19(1): 107. doi: 10.1186/s12879-019-3756-2.

93. Ketema D, Muchie K, Andargie A. Time to por treatment outcome and its predictors among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara region, Ethiopia: retrospective cohort study. BMC PublicHealth [en línea].2019 Nov [consultado 6 Ago 2021];19(1):1481. doi: 10.1186/s12889-019-7838-2.

94. McCluskey S, Siedner M, Marconi V. Management of virologic failure and HIV drug resistance. InfectDis Clin North Am [en línea]. 2019 Sep [consultado 6 Ago 2021]; 33(3): 707-742. doi: 10.1016/j.idc.2019.05.004.

95. Clutter D, Jordan M, Bertagnolio S, Shafer R. HIV-1 drug resistance and resistance testing. Infect Genet Evol [en línea]. 2016 Dic [consultado 6 Ago 2021]; 46:292-307. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.031.

96. Andries A, Das M, Isaakidis P, Saranchuk P. Viral load for HIV treatment failure management: a report of eight drug-resistant tuberculosis cases co-infected with HIV requiring second-line antiretroviral treatment in Mumbai, India. Am J TropMedHyg [en línea]. 2013 Dic [consultado 8 Ago 2021]; 89(6): 1233-1234. doi: 10.4269/ajtmh.13-0526.

97. Satti H, McLaughlin M, Seung K. Drug-resistant tuberculosis treatment complicated by antiretroviral resistance in HIV coinfected patients: a report of six cases in Lesotho. Am J TropMedHyg [en línea]. 2013 Jul [consultado 8 Ago 2021]; 89(1): 174-7. doi: 10.4269/ajtmh.13-0046.

98. O'Donnell M, Padayatchi N, Daftary A, Orrell C, Dooley K, Rivet Amico K, et al. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. Lancet HIV [en línea]. 2019 Mar [consultado 8 Ago 2021]; 6(3): e201-e204. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30035-9.

99. Cevaal P, Bekker L, Hermans S. TB-IRIS pathogenesis and new strategies for intervention: insights from related inflammatory disorders. Tuberculosis (Edinb) [en línea]. 2019 Sep [consultado 8 Ago 2021]; 118: 101863. doi: 10.1016/j.tube.2019.101863.

100. Narendran G, Jyotheeswaran K, Senguttuvan T, Vinhaes C, Santhanakrishnan R, ManoharanT, et al. Characteristics of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and its influence on tuberculosis treatment out comes in persons living with HIV. Int J InfectDis [en línea]. 2020 Sep [consultado 8 Ago 2021]; 98: 261-267. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.097

101. Church L, Chopra A, Judson M. Paradoxical reactions and the immune reconstitution inflammatory syndrome. MicrobiolSpectr [en línea]. 2017 Mar [consultado 8 Ago 2021]; 5(2). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0033-2016.

102.Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Manual para la búsqueda intensiva de tuberculosis en personas con VIH en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2019. [consultado 9 Ago 2021]. Disponible en: https://www.mspas.gob.gt/index.php/component/jdownloads/category/419-manuales?Itemid=-1

103. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Guías de práctica clínica basadas en evidencia (GPC-BE) GPC-BE 96 “TUBERCULOSIS” [en línea]. Guatemala: IGSS; 2017. [consultado 9 Ago 2021]. Disponible en: https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/medicina_interna/96TUBERCULOSIS.pdf

104.Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe final: Encuesta de resistencia del VIH a los medicamentos antirretrovirales, Guatemala 2015-2016 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2017 [consultado 9 Ago 2021]. Disponible en: http://portal.lns.gob.gt/media/attachments/2018/12/14/informe-final-encuesta-de-resistencia-del-vih-a-los-arv-2015-2016.pdf

105.Samayoa M, Ayala N, Yadon Z, Heldal E. Implementation of the national tuberculosis guidelines on culture and drug sensitivity testing in Guatemala, 2013. RevPanam Salud Publica [en línea]. 2016 [consultado 9 Ago 2021];39(1):44–50. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28201/v39n1a8-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

106.Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de uso de antirretrovirales en personas con VIH y su aplicación profiláctica [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2019 [consultado 9 Ago 2021]. Disponible en: https://www.mspas.gob.gt/component/jdownloads/category/410-guias.html?Itemid=-1

ANEXOS

Anexo 1. **Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio y términos utilizados**

Tipo de estudio	Términos utilizados	Número de artículos
Todos los artículos revisados		115
Artículos utilizados		73
Revisión sistémica de cohortes con asignación al azar	MeSH Terms: “tuberculosis” OR “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “inmunology” OR “treantment” AND “complication”	2
Revisión sistemática de estudios diagnósticos nivel 1 con homogeneidad	MeSH Terms: “tuberculosis” AND “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “diagnosis” OR” treatment”	7
Estudio de cohorte con seguimiento del 80 % de la cohorte	MeSH Terms: “tuberculosis” OR “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “inmunology”	2
Estudio de cohorte prospectiva con buen seguimiento	MeSH Terms: “tuberculosis” AND “HIV-1” AND ““coinfection” AND “complication” OR” treatment” OR “follow up”	1
Estudio de cohorte que valide una prueba especifica con estándar de referencia adecuado	MeSH Terms: “tuberculosis” AND “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “diagnosis”	8
Serie de casos todos o ninguno	MeSH Terms: “tuberculosis” OR “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “inmunology” OR” treatment” OR “follow up”	2
Estudio de cohorte retrospectiva o con seguimiento menor al 80 %	MeSH Terms: “tuberculosis” OR “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “inmunology” DeSC “tuberculosis” OR “VIH” AND “infección” “tuberculosis” AND “VIH” AND “coinfección” OR “treatment” OR” treatment” OR “follow up”	16

	MeSH Terms: “tuberculosis” AND “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “diagnosis”	5
Estudio de casos y controles individuales	MeSH Terms: “tuberculosis” AND “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “diagnosis” OR ”treatment” OR “follow up”	3
Otros		
Revisión bibliográfica	MeSH Terms: “tuberculosis” OR “HIV-1” AND “infection” OR “coinfection” AND “inmunology” OR “diagnosis” OR” treatment” OR “follow up” DeSC “tuberculosis” OR “VIH” AND “infección” “tuberculosis” AND “VIH” AND “coinfección” “diagnóstico”	27
Libros		
Libro medicina interna		1
Libro microbiología		1
Libro farmacología clínica		1
Libro obstetricia		1

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. **Matriz de documentación gris utilizada**

Tesis de grado	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “inmunología” OR “tratamiento” OR “diagnóstico”	1
Tesis de postgrado	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “inmunología” OR “tratamiento” OR “diagnóstico”	3
Guías de práctica clínica	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “inmunología” OR “tratamiento” OR “diagnóstico”	8
Manuales para diagnóstico y tratamiento	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “tratamiento” OR “diagnóstico”	1
Video conferencia	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “tratamiento” OR “diagnóstico”	5
Informes de proyectos gubernamentales	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “tratamiento” OR “diagnóstico” OR “epidemiología”	5
Sede web	DeSC: “tuberculosis” AND “VIH” AND “tratamiento” OR “diagnóstico”	1

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Siglario

ALT	Alanino-Amino-Transferasa
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
ARNt	Ácido Ribonucleico de transmisión
BAAR	Bacilo Ácido Alcohol Resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
cART	Tratamiento Antirretroviral Combinado
CD	Célula Dendrítica
CDC	Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos
DC-SING	Receptores de Lecitina Tipo C
DTH	Reacción de Hipersensibilidad Tardía
E	Etambutol
ELISA	Enzimoinmunoanalisis de Absorción
ETS	Enfermedad de Transmisión Sexual
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
FV	Falla Virológica
GALT	Tejido Linfoide Relacionado con el Intestino
H	Isoniacida
IE	Inhibidores de la Entrada
IF	Inhibidores de la Fusión
IFN	Interferón
IFN-γ	Interferón Gamma
IGRA	Ensayo de Liberación de Interferón Gamma
IGSS	Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
IL10	Interleucina 10
IL2	Interleucina 2
IL22	Interleucina 22
INNRT	Inhibidor No Nucleotídico de la Transcriptasa Reversa
INRT	Inhibidor Nucleotídico de la Transcriptasa Reversa
INSTI	Inhibidores de la Integrasa
IP	Inhibidor de la Proteasa
ITBL	Enfermedad por Tuberculosis Latente
IV	Intravenosa
LAM	Lipoarabinomanano
LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LF-LAM	Flujo Lateral de LAM, Prueba de Detección de LAM en orina
LJ	Cultivo De Lowenstein –Jensen
LPA	Ensayos de Sonda Linear
MGIT	Micobacteria Growth Indicator Tube
MHC-1	Sistema Mayor De Histocompatibilidad Tipo 1
MOH	Algoritmo del Ministerio de Salud de Kenia

MSPAS	Ministerios de Salud Pública y Asistencia Social
NK	Célula Natural Killer (Asesina Natural)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa
PPD	Prueba Cutánea de Tuberculina
R	Rifampicina
RNI	Especie Reactiva de Nitrógeno
ROS	Especie Reactiva de Oxigeno
RR-TB	Tuberculosis Resistente a la Rifampicina
SDF-1	Factor Derivado de Células Estromales
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
SIRI-TB	Síndrome de Reconstitución Inmune Asociado a Tuberculosis
SNC	Sistema Nervioso Central
SP-A	Proteína A del Surfactante
SP-D	Proteína D del Surfactante
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TB	Tuberculosis
TB-LAMP	Loop-Mediated isothermal amplification reaction for tuberculosis
TB-MDR	Tuberculosis Multidrogo Resistente
TB-XDR	Tuberculosis Extensamente Resistente
TDO	Tratamiento Directamente Observado
TOV	Tratamiento Observado por Video
UV	Luz Ultravioleta
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Z	Pirazinamida

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Etapas 1 a 3 de la infección por VIH según el CDC.....3

Informe del Detector de Plagio Viper

197_21MCOGG.docx **escaneado Sep 1, 2021**

Porcentaje Total

1%

0.2%	Identificar y tratar la tuberculosis en español - … http://gtt-vih.org/files/active/0/VAX_mayo_07.pdf
0.1%	05_10954 | Medicina alternativa | Conocimiento https://es.scribd.com/document/490136569/05-1095
0.1%	Directrices unificadas de la OMS sobre el trat… https://alatorax.org/index.php/pt/descargar/adjunto/4
0.1%	Coinfección TB/VIH Guía Clínica Regional http://www.afam.org.ar/textos/04_12_18/guiastemat
0.1%	Infección por el virus de inmunodeficiencia hu… https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfer

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Biblioteca y Centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"

Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega:	Grado a obtener:	
27/08/2021	Médico y Cirujano (Grado)	
Titulo del trabajo de graduación: Diagnóstico y manejo de pacientes adultos con coinfección del Virus de Inmunodeficiencia Humana y mycobacterium tuberculosis		
Autor - DPI: 2994909630101	**Autor - Registro E.:** 201512550	**Autor :** Francisco Javier Ovalle Meyer
Bibliotecario que revisó las referencias: Rosa Alicia Espinoza		
Asesor: Luis Antonio Rodríguez Cifuentes		

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.

Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=2e951&id=643&od=1a013

Guatemala 1 de septiembre de 2021

Doctor
César Oswaldo García
Profesor de la Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas USAC

Dr. García García

Por este medio informo, en calidad de asesor acompañé el proceso de elaboración del trabajo de graduación titulado: **DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**, del estudiante **FRANCISCO JAVIER OVALLE MEYER**, registro universitario **201512550**. Dando fe que he revisado los aspectos técnicos y metodológicos. Dando mi aprobación para que sea presentado y lo someto a su consideración para su escrutinio y que se hagan las correcciones pertinentes.

Atentamente.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara

Médico Pediatra

Revisor de Monografía

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

Guatemala agosto 2021

Dr. César Oswaldo García García

Docente responsable

Coordinación de Trabajos de Graduación

Facultad de Ciencias Medicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Por este medio informo, en calidad de asesor, que revisé del trabajo de graduación titulado: **DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**, del estudiante **FRANCISCO JAVIER OVALLE MEYER**, carne: **201512550**. Dando fe que he revisado los aspectos técnicos y contenido temático. Dando mi aprobación para que sea presentado y lo someto a consideración para su escrutinio y que se hagan las correcciones pertinentes.

Atentamente.

Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes

Médico internista - infectologo

Asesor de Monografía

Guatemala,
6 de septiembre de 2021

Señores
Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG-
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Ciudad

Señores:

Por este medio me permito informarles que he llevado a cabo la revisión de los aspectos gramaticales (morfología y sintaxis), semánticos, ortográficos, pragmáticos y ortotipográficos de la tesis **DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES ADULTOS CON COINFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**, cuya autoría corresponde al estudiante **Francisco Javier Ovalle Meyer.**

El estudiante Ovalle Meyer aceptó los cambios y enmiendas sugeridas por lo cual, a juicio de quien suscribe, su trabajo de graduación puede continuar los trámites correspondientes.
Respetuosamente,

Elsa Nuila Paredes
LICENCIADA EN LETRAS
DOCTORA EN EDUCACIÓN
COLEGIADO No. 2324

Dra. Elsa Nuila Paredes
Correctora externa
Colegiado No. 2324