UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA

MONOGRAFÍA

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

Julio David Sandoval Zarceño

Carlos Roberto Monge Pinzón

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2022

USAC TRICENTENARIA

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

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 los estudiantes:

1. JULIO DAVID SANDOVAL ZARCEÑO 201500039 3000680180101
2. CARLOS ROBERTO MONGE PINZÓN 201512411 3001795100101

Cumplieron 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 modalidad de monografía, titulado:

INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes y, revisado por la Dra. Ana Margarita Rodas Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de octubre del año dos mil veintidós

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Facultad de Ciencias Médicas
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

eavs
O.I.117-22
52-22MMNRG

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

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

1. JULIO DAVID SANDOVAL ZARCEÑO 201500039 3000680180101
2. CARLOS ROBERTO MONGE PINZÓN 201512411 3001795100101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González,** profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de octubre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

esvs
52-22MMNRG

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Guatemala, 18 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. JULIO DAVID SANDOVAL ZARCEÑO
2. CARLOS ROBERTO MONGE PINZÓN

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA

Del cual el asesor y la revisora 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

Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes
Médico y Cirujano
Colegio No. 2[illegible]

Revisora:
Dra. Ana Margarita Rodas Rodas
Registro de personal: 10207

Dra. Ana Margarita Rodas
MÉDICA Y CIRUJANA
COL. No. 3912

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.

DEDICATORIA

A Dios: nuestro guía, creador, dador de vida, salud, sabiduría e inteligencia. Por permitirnos volar en libertad hacia nuestros sueños, darnos la inteligencia y la vida para estudiar esta bella carrera mostrándonos que en todas las adversidades de la vida siempre habrá una manera de salir adelante, y que su gran misericordia hizo posible que hoy alcancemos nuestras metas.

A nuestros padres: Ircy Pinzón y Héctor Monge; Julio Sandoval y Claudia Zarceño, por todo el amor incondicional, sacrificio, comprensión y apoyo que recibimos de su parte, velando porque nunca nos faltara nada en el camino para que este sueño fuese posible. Este logro también es de ustedes, muchas gracias, padres, los amamos.

A nuestros abuelos: David, Alba, Elizabeth, por ser más que unos segundos padres, por brindarnos todo el apoyo moral, material y por ser un pilar para nuestros papás en los momentos más difíciles, cumpliendo con atención y amor incondicional.

A nuestros hermanos: por su amor sincero, consejos, soporte y amor incondicional para llevar a cabo este sueño. Especialmente para Valerie Sandoval y María Fernanda Monge, no lo hubiésemos logrado sin ustedes.

A todo aquel que formó parte de este sueño, pero que no pudieron verlo consumado: **Pedro, Rosa y Marina**; flores sobre su tumba y que Dios los tenga en su gloria. Sabemos que hubiese sido una gran alegría ver cumplido este sueño, no los olvidamos.

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor y revisora: Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes y la Dra. Ana Margarita Rodas Rodas, por brindarnos todo su conocimiento y experiencia en la realización del presente trabajo y además por su gran amistad a lo largo de la carrera.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas: por ser un segundo hogar por muchos años y por prepararnos para salir y ejercer como profesionales, les estaremos eternamente agradecidos.

INDICE

Prólogo

Introducción i

Objetivos iii

A. Objetivo general iii

B. Objetivos específicos iii

Métodos y técnicas iv

Capítulo 1: Infección por *Mycobacteriurm tuberculosis* y VIH 1

Capítulo 2: Cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento 15

Capítulo 3: Estado del arte en infección por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH 34

Capítulo IV: Análisis 44

Conclusiones 51

Reomendaciones 52

Referencias bibliográficas 53

PRÓLOGO

El presente trabajo de graduación de la carrera de Médico y Cirujano, por la Facultad de Ciencias Médicas es una monografía. Al inicio se planteó como un trabajo de tesis, pero debido a la pandemia de COVID-19 que estamos viviendo, fue necesario cambiar la metodología de investigación.

Los objetivos principales de este estudio es dar a conocer la descripción, la caracterización clínica, sociodemográfica y principales síntomas de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con diagnóstico de VIH/sida, esto motivó además, de su realización el aporte a la base de datos nacional.

La siguiente monografía de compilación está dividida en tres capítulos: El primero presenta al lector las generalidades sobre la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH; para comprender la naturaleza de este. El segundo capítulo abarca el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. En el tercero se aborda el estado del arte en infección por *M. tuberculosis* y VIH, y el cuarto capítulo desarrolla un análisis, fundamentado en los capítulos anteriores, formulado por los autores.

En este segmento se presentan las ideas principales que fueron encontradas durante la revisión en la diferente literatura disponible; realizando interpretaciones, comparaciones de los datos obtenidos de manera analítica, por lo que invito a su lectura.

Ana Margarita Rodas Rodas/ Luis Antonio Rodríguez Cifuentes

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la infección más común entre las personas contagiadas y no contagiadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo, pero las personas infectadas por el VIH tienen hasta 50 veces más riesgo de desarrollar TB**,** y se estima que del número total de personas infectadas con TB en el mundo el 8 % estaban coinfectados con VIH.[1]

En pacientes con recuentos de CD4 superiores al 15 %, la presentación clínica es indistinguible de las personas no infectadas por el VIH, pero puede ser menos pronunciada en pacientes gravemente inmunodeprimidos debido a las respuestas inflamatorias deficientes. Por otro lado, los pacientes VIH+ coinfectados con TB tienen mayor riesgo de formas graves, recaída, infección por cepas multirresistentes y mayor frecuencia de reacciones adversas a los antifúngicos, seguido de mayor mortalidad. Por lo tanto, es importante identificar los factores de riesgo de la TB en pacientes infectados por el VIH y prevenirlos de manera oportuna, ya que la eficacia de varios regímenes de prevención de la TB está bien documentada. [1,2]

Los pacientes coinfectados con VIH y TB tenían el doble de riesgo de muerte que los pacientes no infectados con VIH, y el grado de inmunosupresión fue el predictor más importante de supervivencia en pacientes con VIH. [1,2] Se observó aumento de la mortalidad en pacientes con niveles elevados de neopterina (>14 ng/mL), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) (>6,5 ng/mL) y no respondedores a las pruebas cutáneas de la tuberculina; estas células se encontraron en el factor elevado con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapia de resistencia sin rifampicina. Se ha demostrado que estos regímenes sin rifampicina tienen un mayor riesgo de muerte y efectos adversos; por lo tanto, en un estudio, con estreptomicina, isoniazida y pirazinamida, en comparación con rifampicina, isoniazida y pirazinamida: el riesgo relativo (RR) de mortalidad fue 6,3 para pacientes con niazida y tiazida, y el riesgo relativo (RR) de efectos adversos fue 13. [3]

La mortalidad en niños coinfectados por VIH y *M. tuberculosis* en África es de 21 a 24 %. [4,5.] Es bien sabido que uno de los principales objetivos de la infección por el VIH son los linfocitos CD4. Por otro lado, hay que tener en cuenta que estas células están implicadas en el mecanismo de defensa inmunitario frente a *Mycobacterium tuberculosis* en personas infectadas por el VIH, el número y función de estas células disminuye, y los linfocitos Th-1 producen interferón alfa, que juega un papel importante en la defensa contra la infección por

micobacterias importante en el mecanismo. Así se ha observado que los niños con defectos en la producción de interferón α desarrollan formas graves y fatales de TB.[6]

Se ha observado que bajas concentraciones de interferón, que se encuentran en personas infectadas por el VIH-1, son esenciales para inhibir la replicación de bacilos en el medio intracelular de los macrófagos, lo que aumenta el riesgo de infección por tuberculosis [7.] En un estudio de linfocitos periféricos de pacientes coinfectados por VIH y TB expuestos a *M*. *tuberculosis in vitro*, se observó que producían menos interferón-a y cantidad similar de interleucinas 4 y 10- en pacientes infectados, pero sin infección de TB [8.] Estos estudios aceleran la replicación viral del VIH al aumentar la producción de TNFα, interleucina 1 e interleucina 6.[9-12]

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir la caracterización clínica, sociodemográfica y principales síntomas de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con diagnóstico de VIH/sida.

Objetivos específicos

1. Explicar las características sociodemográficas en niños y adultos con infección por *Mycobacterium tuberculosis* con diagnóstico de VIH/sida.
2. Describir las manifestaciones clínicas en niños y adultos con infección por *Mycobacterium tuberculosis* con diagnóstico de VIH/sida.
3. Detallar el diagnóstico y tratamiento en niños y adultos con infección por *Mycobacterium tuberculosis* con diagnóstico de VIH/sida.
4. Explicar las principales complicaciones, grado de severidad, seguimiento y esperanza de vida en niños y adultos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* con diagnóstico de VIH/sida.

MÈTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó un trabajo de investigación documental tipo monografía de compilación de diseño descriptivo. La estrategia de búsqueda de información incluye el uso de terminología médica, a través de descriptores en ciencias de la salud –DeCs- para términos en español y encabezados de temas médicos -MeSH- para términos en inglés. Se utilizaron sinónimos y conceptos relacionados con la temática principal a través del uso de operadores lógicos como: AND, NOT y OR.

Para ello se realizó una recolección de bibliografía, tanto en español como en inglés utilizando las principales bases de datos para la obtención de la información como PubMed, Bireme, Hinari, EBSCO y Scielo, entre otras (tabla 1). Además, se recopiló información disponible en páginas web oficiales de organismos internacionales (Organización de las Naciones Unidas, Organización Mundial de la Salud, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades**).** La selección de los documentos incluye información en idioma español e inglés, con acceso a texto completo, utilizando revisiones sistemáticas de tesis de grado y posgrado, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas de estudios de cohorte, estudios de cohorte individuales de baja calidad, revisiones sistemáticas de casos y controles, casos y opiniones de expertos.

En relación con la unidad de estudio, se incluyó fuentes de información como artículos científicos, tesis e informes de investigación de diseño descriptivos transversales, analíticos observacionales, estudios de metaanálisis, casos y controles, que cumplen criterios de inclusión relacionados al año de publicación, información del idioma español e inglés, reconocimiento del autor o institución; la información obtenida se organizó con apoyo del gestor bibliográfico Mendeley.

Con el fin de alcanzar los objetivos planteados, se siguió un plan de trabajo, que inició con la revisión bibliográfica, se utilizó información proveniente de libros, revistas, artículos científicos y base de datos que tengan información establecida sobre el tema que se desea investigar, verificando que se cumplan los criterios de inclusión; posterior se realizó un análisis y se sintetizó toda información relevante, interpretando de manera lógica, con lo que se estableció un título. Posterior a ello se llevó a cabo un guion preliminar, el cual fue aprobado por la docente asignada por la COTRAG (Coordinación de Trabajos de Graduación). Después del análisis de la información se redactó un borrador inicial para presentar los resultados más

importantes y relevantes de los estudios seleccionados, para someterlo a revisión y verificación, se obtuvieron cuatro capítulos para luego presentar el informe final y su aprobación.

CAPÍTULO 1. INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* Y VIH

Sumario

- **Concepto de infección**
- **Infección por *Mycobacterium tuberculosis***
- **Epidemiología del VIH**
- **Características microbiológicas del VIH**
- **Correlación entre *M. tuberculosis* y VIH**

La tuberculosis es una de las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas. Actualmente, es un problema relevante en salud pública a nivel global, a la cual se le atribuyen múltiples factores de riesgo entre los que se resaltan problemas económicos, sociales y de educación. La tuberculosis compromete significativamente la vida de las personas que la padecen. Se debe considerar que existe un riesgo mayormente elevado en aquellos pacientes que son portadores del VIH, ya que su sistema inmunológico se encuentra altamente comprometido, causando mayores complicaciones cuando las dos infecciones afectan sinérgicamente, elevando la tasa de mortalidad si no existe un control óptimo de ambas enfermedades.

1.1 Concepto de infección

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* que puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, siendo los pulmones el principal objetivo. La enfermedad es curable y prevenible. A lo largo de los años, la enfermedad ha afectado a diferentes grupos de personas [12,13.]

Durante el año 2013, la incidencia de la tuberculosis en el mundo fue de 126 casos por 100 000 habitantes, en el periodo 2000-2013 disminuye la tasa de incidencia en 1,5 % y el 0,6 %, de esta reducción corresponde a 2012 y 2013. El 82 % de casos nuevos de tuberculosis a nivel global se localizaron en los 22 países de mayor carga de la enfermedad. En 2016 la tasa de incidencia en países de bajos ingresos económicos estaba por debajo de 50 por 100 000 habitantes al año, la situación para los países de altos ingresos es otra, la tasa de incidencia es menos de 10 casos por 100 000 habitantes al año [14,15.]

En un estudio realizado en la provincia Ciego de Ávila, Cuba se reportaron 41 casos de enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* en el año 2017, el cual presentaba una tasa de mortalidad de 9.7 por cada 100 000 habitantes. Dicho estudio hace énfasis que de estos pacientes se observaba que sufrieron cuatro recaídas que apuntan a una tasa de incidencia de 10.3 enfermos por cada 100 000 habitantes, la cual fue únicamente superada por La Habana, Cuba con una tasa de 13.6, en la cual se observa una diferencia considerable de 3,3. De estos pacientes, 39 de ellos fueron tuberculosis positiva, 15 de ellos pertenecía al municipio de Ciego de Ávila. Con lo que al sexo respecta, se concluyó que el sexo masculino fue el que obtuvo mayor porcentaje, presentando un 66,7 % en comparación del 33,3 % que correspondió a mujeres.

Con relación a los grupos de riesgo que padecieron tuberculosis en este estudio, estos fueron: fumadores representando un 37,5 %, alcohólicos con un 33,3 % y ancianos ocupando un 19,0 %.

1.2 Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

Las micobacterias pertenecen a la familia *Mycobacteriaceae* y al orden *Actinomycetales*. Las especies patógenas que forman parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* son los agentes causantes de enfermedades más importantes y comunes en humanos, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*[16, 17.]

1.2.1 Definiciones

Según el *Informe Global sobre Tuberculosis* de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015 el número de nuevos casos de infección por la enfermedad disminuyó cada año en un 52 %, de 52 715 en 1990 a 27 412 en 2015. La TB disminuyó un 74 %, de 2.931 en 1990 a 1.237 en 2015 [2,3.] La evidencia emergente a lo largo del tiempo respalda a la diabetes tipo 2 como un factor de riesgo para la infección de tuberculosis, un estudio realizado por la Universidad de Oxford para estimar la incidencia de tuberculosis en pacientes diagnosticados con diabetes en países con una alta carga de tuberculosis diabetes; en Guatemala, el estudio informó una incidencia del 5,5 % de diabetes y tuberculosis. [18,19.]

1.2.2 Tuberculosis pulmonar

El vector pulmonar de *M. tuberculosis* comienza cuando el microorganismo es excretado en forma de aerosoles por pacientes infectados e inhalado por nuevos huéspedes. Luego de la inhalación, los microorganismos llegan a los pulmones para infectar a los macrófagos alveolares, seguido de una serie de interacciones y reclutamiento de múltiples células del sistema inmunológico, culminando en la formación de tuberculomas o granulomas, hallazgo único de la infección tuberculosa. El período de incubación para que aparezcan los cambios asociados con la infección primaria es de cuatro a 12 semanas. [20]

1.2.3 Fisiopatología de tuberculosis

La baja especificidad de los síntomas de la infección por TB hace que el diagnóstico sea tardío, ya que los síntomas y signos suelen ser similares a muchas enfermedades respiratorias, e incluso a algunas enfermedades comunes; en la mayoría de los casos, el inicio es insidioso y los síntomas pueden ser localizados o sistémicos (baja -grado de fiebre, sudores nocturnos, dificultad para respirar, fatiga, pérdida de apetito y pérdida de peso). Los síntomas locales dependerán del órgano afectado [21,22.]

1.2.4 Diagnóstico de tuberculosis

La tuberculosis es un problema de salud mundial que requiere un diagnóstico temprano en los establecimientos primarios de salud (EESS). La agresividad de la infección por *M. tuberculosis* en humanos depende de la virulencia del bacilo y de la respuesta del sistema inmunitario, y la infección puede ocurrir o no (macrófagos alveolares muy potentes), los sujetos infectados no adquieren la enfermedad (infección tuberculosa latente), o alguien que eventualmente desarrolla la enfermedad. [23]

1.2.4.1. Diagnóstico clínico

La presentación clínica de los pacientes con tuberculosis nos permite distinguir otras enfermedades broncopulmonares. Inicialmente, la enfermedad puede ser insidiosa y poco preocupante, lleva mucho tiempo hacer un diagnóstico preciso y la infección primaria suele ser subclínica y tiene síntomas inespecíficos. En adultos suele tener un inicio insidioso en forma de tos, expectoración mucopurulenta, sudores nocturnos y debilidad, aunque en algunos casos el

inicio es agudo con fiebre alta, escalofríos, hemoptisis o hemoptisis. En este caso, el diagnóstico suele ser más temprano. [24-26]

1.2.4.2. Diagnóstico por imágenes

Las radiografías de tórax son la principal modalidad de diagnóstico por imagen, incluidas las proyecciones posterior anterior y posterior lateral; las radiografías de tórax normales tienen un alto valor predictivo negativo, especialmente en pacientes inmunocompetentes, con una frecuencia del 1 %, aumentando al 7-15 % en pacientes VIH positivos [27.]

La TAC (tomografía computaizada) posee mayor sensibilidad en el diagnóstico de la cavitación, esta técnica permite la detección de lesiones mínimas y diseminaciones endobronquiales, correspondiendo esta última al llenado de los bronquios centrolobulillares con exudado inflamatorio [28].

1.2.4.3. Diagnóstico microbiológico

- **Baciloscopia y medios de cultivo**

Hace años, solo se disponía de la prueba de la tuberculina (PT) para diagnosticar la infección por TB. Sin embargo, debido a las deficiencias de PT, se comenzó a trabajar con otras técnicas. La bacterioscopia se caracteriza por ser la prueba más barata y única disponible en muchos países en desarrollo. Se estima que la sensibilidad de la tinción de muestras de pulmón es de aproximadamente 55-60 %.[29, 30]

El cultivo es el método estándar de oro para la identificación de *M. tuberculosis*; el cultivo de Lowenstein/Jensen tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 99 %, y el cultivo líquido BACTEC/MGIT tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 99 %. Obtener evidencia de al menos 10-100 bacilos ácido-resistentes (BAAR) presentes en la muestra. [31]

1.2.4.4. Nuevos métodos diagnósticos

Hasta 2007, el diagnóstico de TB se basaba en la baciloscopia y el cultivo, y desde entonces, dada la necesidad de un diagnóstico más rápido y sensible para comprender la resistencia a los medicamentos de los pacientes, han surgido una variedad de pruebas basadas

en pruebas moleculares recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, para uso de planificación [32,33.]

1.2.5 Tratamiento de tuberculosis

Los medicamentos de primera línea para los abandonos nuevos, recidivantes y en recuperación son muy efectivos y tolerados por la mayoría de los pacientes [34.]

Tabla 1. Tratamientos antituberculosos según la literatura revisada.

Tratamiento	**Descripción**
Rifampicina	Bactericida contra bacilos extra e intracelulares, se absorbe rápidamente una vez ingerida, pero puede ser demorada o disminuida por alimentos muy ricos en grasa, por lo que se sugiere ingerir una hora antes o dos horas después de los alimentos.
Isoniacida	Bactericida, especialmente contra bacilos de multiplicación rápida, es mejor absorbida con estómago vacío, no ingerir junto con antiácidos.
Pirazinamida	Ejerce efecto bactericida sobre la población bacteriana semidormida o durmiente contenida dentro de los macrófagos o en el ambiente ácido de los focos caseosos. La exposición al sol debe ser prudente para evitar rash cutáneo.
Etambutol	Bacteriostático a dosis de 20 mg/k/d, su función en el esquema de tratamiento es proteger contra el desarrollo de resistencia a rifampicina.

Fuente: Artículos revisados

1.2.5.1 Tuberculosis multirresistente (MDR-TB)

Se le llama tuberculosis multidrogo resistente (MDR-TB, por sus siglas en inglés), cuando la micobacteria es resistente a por lo menos dos medicamentos, la isoniacida y la rifampicina, siendo estos dos los más poderosos para el tratamiento de esa enfermedad. [35]

1.2.5.2 Tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB)

La tuberculosis XDR se puede definir como una tuberculosis resistente a la isoniacida y a la rifampicina, así como a todas las fluoroquinolonas y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea. [36]

Tabla 2. Tratamientos antituberculosos según la literatura revisada.

Fase	Duración	Frecuencia	Medicamentos y dosis
Primera	Cuatro meses (100 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Kanamicina x 1g. 2 ampollas Ciprofloxacina x 500 mg. 2 comprimidos Etionamida x 250 mg. 3 tabletas Etambutol x 400 mg. 3 tabletas
Segunda	14 meses (350 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Ciprofloxacina x 500 mg. 2 comprimidos Etionamida x 250 mg. 3 tabletas Pirazinamida x 500 mg. 3 tabletas Etambutol x 400 mg. 3 tabletas

Fuente: Artículos revisados

El abandono del tratamiento de la TB es uno de los factores más importantes en la reducción de la eficacia del tratamiento y se asocia con fallas, mayor mortalidad, desarrollo de resistencia bacteriana y períodos infecciosos más prolongados. Las razones por las que los pacientes abandonan el tratamiento se dividen en: factores del paciente, factores relacionados con la toxicidad del fármaco y factores relacionados con el sistema de salud. [37,38]

1.2.6 Vigilancia y registro de la respuesta al tratamiento

1.2.6.1. Tuberculosis pulmonar y comorbilidades

La diabetes es un factor de riesgo importante para la tuberculosis porque causa inmunosupresión, y algunos estudios sugieren que altera las manifestaciones clínicas, bacteriológicas y la respuesta al tratamiento, aumentando la farmacorresistencia y el riesgo de muerte. [39, 40]

La coinfección de tuberculosis y VIH es una carga metabólica física y nutricional que aumenta el gasto energético, la malabsorción y las deficiencias de micronutrientes, por lo que constituyen un grupo de alto riesgo de desnutrición, fracaso del tratamiento y muerte. La desnutrición proteico-calórica crónica afecta la inmunidad celular, las respuestas humorales, la fagocitosis y el sistema del complemento; asimismo, el exceso de nutrición de los tipos de carbohidratos y lípidos puede tener efectos deletéreos en el sistema inmunológico, así como en los órganos linfoides, donde debido a la reducción de la división celular, los órganos linfáticos disminuirán de tamaño. [41]

Las personas alcohólicas suelen estar en ayuno por largos períodos, lo que les puede ocasionar anemia y desnutrición; se ha demostrado que el alcoholismo trae aparejada una grave inhibición de la actividad de los macrófagos en la mucosa respiratoria. El riesgo de infectarse y desarrollar la enfermedad tuberculosa en trabajadores de la salud es mucho mayor.[42,43]

Los factores de riesgo de TB en la población penitenciaria incluyen hacinamiento, mala ventilación, iluminación, compartir celdas con otros casos sospechosos, desnutrición y comorbilidades como diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH e inmunosupresión, drogodependencia y tabaquismo. [44]

1.3 Epidemiología del VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se cree que es el culpable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), ataca los linfocitos T CD4, que son una parte fundamental del sistema inmunitario del cuerpo, lo que reduce la capacidad del cuerpo para responder a infecciones oportunistas, causadas por virus, bacterias, protozoos, hongos y otros tipos.[45]

La causa más común de muerte en personas infectadas por el VIH es la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, aunque ciertos tipos de cáncer, como el linfoma de células B (linfoma no Hodgkin) y el sarcoma de Kaposi, también tienen tasas altas. Las complicaciones neurológicas, la pérdida de peso y el deterioro del paciente también son comunes. Con la invención de los medicamentos antirretrovirales, la tasa de mortalidad se ha reducido considerablemente. [45]

El VIH puede transmitirse sexualmente (vaginal o anal) a través del intercambio de semen o fluidos vaginales o rectales, así como a través de la exposición a fluidos

preeyaculados durante las relaciones sexuales, o a través de transfusiones de sangre. Una madre con VIH también puede infectar a su bebé a través de la placenta durante el embarazo o durante el parto y la lactancia, aunque existen tratamientos para evitar que esto suceda. Puede llevar hasta 10 años diagnosticar el sida después de contraer el VIH, cuando el sistema inmunitario está gravemente comprometido y no puede responder de manera efectiva a las infecciones oportunistas. [46]

El VIH corresponde a un problema de salud, el cual ha afectado la vida de miles de ciudadanos en todos los países del mundo, resaltándose en este caso Ecuador, como nación donde esta enfermedad no ha sido erradicada, ni controlada. [46]

En noviembre de 2020, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó que los casos de VIH en América Latina aumentaron un 21 % entre 2010-2019, de 100 000 personas que vivían con VIH en 2010 a 120 000 personas que vivían con VIH en 2019, en términos de 37 000 sida -muertes relacionadas por año en 2019, los factores asociados con tasas de infección más altas incluyen la pandemia de COVID-19, el estigma social y el acceso desigual a la atención médica y servicio de salud. [46]

El Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONU SIDA) en el 2018 expone la situación de contagio de VIH en Latinoamérica durante el periodo 2010-2018, se observa que el país con más casos de contagios es Chile con el 34 %, seguido por Bolivia con 22 %, Brasil con 21 % y Costa Rica con 21 %. [47]

1.4 Características microbiológicas del VIH

En la mayoría de los casos, la infección del torrente sanguíneo en pacientes infectados por el VIH se presenta como una enfermedad febril de diversa gravedad, cuyo diagnóstico depende de la obtención de cultivos en el momento adecuado y en las condiciones adecuadas.[48]

Varios factores pueden afectar la sensibilidad de los hemocultivos, entre ellos: selección clínica correcta de pacientes que requieren hemocultivos, tiempo de recolección, desinfección de la piel, volumen de sangre cultivada, número de hemocultivos obtenidos, tipo, número de frascos utilizados, tiempo de incubación, uso de sistemas de monitoreo continuo y uso de

tratamientos antimicrobianos previos al muestreo. Esto puede explicar la discrepancia con otros autores en la obtención de hemocultivos de microorganismos clínicamente significativos.[49]

Aunque se notifica a nivel internacional un incremento de bacterias grampositivas como causa de bacteriemia, se obtuvo un predominio de bacilos gramnegativos, lo que ratifica a estos microorganismos como importantes agentes causales de bacteriemia en los pacientes investigados. [50,51]

Las bacterias gramnegativas constituyen un grupo de microorganismos con una amplia distribución y se hallan entre los agentes biológicos más importantes. [50,51]

Las enterobacterias han sido descritas como el principal agente causal de bacteriemia en pacientes con sida, destacando el papel de *Klebsiella pneumoniae* con aislamientos de BNF, con predominio de *S. maltophilus y A. baumannii*. En pacientes con VIH, estos microbios afectan a pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4.[50-52]

En comparación con los cocos Gram positivos, *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo con mayor número de aislamientos. Varios autores señalaron que este microorganismo es uno de los patógenos más frecuentes de bacteriemia en pacientes con VIH/sida, adquirida en la comunidad y asociada a la asistencia sanitaria.[52]

Cryptococcus neoformans, el agente causante de la criptococosis es una segunda infección fúngica oportunista en pacientes con sida, y se cree que este microorganismo es la principal causa de fungemia en estos pacientes. Identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos es una tarea difícil porque, además de sus interacciones, intervienen factores que dependen del paciente, la enfermedad de base, factores relacionados con el tratamiento y el microbioma[53.]

La estadía hospitalaria se señala como un factor de riesgo importante para el desarrollo de bacteriemia. A medida que la estancia se prolonga, aumenta el riesgo de infección asociada a la asistencia sanitaria, al ser superior si la internación es en una Unidad de Cuidados Intensivos.[53]

La exposición a técnicas invasivas es otro factor de susceptibilidad para desarrollar una infección sistémica. Estos procedimientos rompen las barreras de defensa natural. Las infecciones del torrente sanguíneo pueden deberse a la entrada de microorganismos en el

torrente sanguíneo a través de la colonización del sitio de inserción, el uso de líquidos contaminados o la contaminación de la punta del catéter varios días después de la inserción. Otros riesgos están relacionados con el manejo, la duración del cateterismo, el uso de antibióticos, el tipo de solución antiséptica utilizada y la experiencia de la persona responsable de cambiar la solución antiséptica. [54]

1.4.1 Ciclo de replicación del VIH

La exposición a técnicas invasivas es otro factor de susceptibilidad para desarrollar una infección sistémica. Estos procedimientos rompen las barreras de defensa natural. Las infecciones del torrente sanguíneo pueden deberse a la entrada de microorganismos a través de la colonización del sitio de inserción, el uso de líquidos contaminados o la contaminación de la punta del catéter varios días después de la inserción. Otros riesgos están relacionados con la manipulación, la duración del cateterismo, el uso de antibióticos, el tipo de solución antiséptica utilizada y la experiencia de la persona responsable de cambiar la solución antiséptica. [55]

Los pacientes que reciben hemodiálisis como terapia de reemplazo renal tienen un alto riesgo de sufrir estos eventos. Los procedimientos de reutilización de dializadores, los procedimientos relacionados con la exposición del acceso vascular (perforación, conexión y desconexión de catéteres) son motivos de mayor riesgo. También existen trastornos inmunológicos y altas tasas de hospitalización, lo que hace que esta población sea más susceptible a tales complicaciones.[55, 56]

1.4.2 Historia natural de la infección por VIH

Luego de su entrada al cuerpo a través de mucosas o de la sangre, HIV es atrapado en los ganglios linfáticos regionales. La presencia de HIV, al igual que la presencia de cualquier otro estímulo antigénico, causa una activación de los linfocitos CD4 y de los macrófagos ganglionares que comienzan entonces a secretar citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleukina-6. [57]

Estas citoquinas causan una mayor activación de números crecientes de linfocitos, con una mayor expresión de moléculas CD4 en su superficie. HIV tiene la capacidad de adherirse a estas moléculas a través de la glicoproteína capsular gp 120, y es así como penetra al interior

de los linfocitos CD4. Se puede ver que en una forma paradójica la respuesta inmune normal a HIV causa el que un número cada vez mayor de linfocitos CD4 sean infectados. HIV se disemina a otros órganos del sistema linfático a través de la migración de los linfocitos infectados, y comienza en este punto una reproducción masiva del virus tanto en el tejido linfático como en la sangre.[57]

Aproximadamente dos semanas después de la infección inicial, comienzan a aparecer respuestas inmunes celulares y humorales dirigidas específicamente contra HIV. Linfocitos CD8 citotóxicos destruyen a los linfocitos CD4 infectados que expresan antígenos virales en su superficie, y anticuerpos dirigidos a diferentes antígenos virales se unen a las partículas virales que son luego atrapadas y destruidas por las células del sistema dendrítico folicular en los ganglios linfáticos. De esta manera disminuye el número de células productoras de HIV y el número de partículas virales circulantes en sangre, y la infección es parcialmente controlada. [57]

Sin embargo, existe una gran diferencia entre la interacción del sistema inmune y el virus en sangre comparada con la misma interacción en los ganglios linfáticos durante este estadío de la enfermedad. La carga viral en los ganglios linfáticos es de cinco a diez veces más alta que la carga en sangre, y la cantidad de virus que se produce en los ganglios es de diez a 100 veces más alta que la producida en sangre. [58]

Estos eventos corresponden a la fase de latencia clínica de la enfermedad. Al cabo de varios años, esta constante inflamación en los ganglios termina destruyendo su arquitectura normal, la cual es indispensable para filtrar al virus y mantenerlo atrapado adentro de los mismos. De una manera similar, se van perdiendo las respuestas inmunes celulares y humorales que mantienen la reproducción viral bajo control. El resultado final es un aumento explosivo en la reproducción viral, los linfocitos CD4 disminuyen de manera marcada y comienzan a aparecer las infecciones y neoplasias oportunistas que definen al sida. [57, 58]

Estos fenómenos finales ocurren, en promedio, siete a diez años después de contraída la infección.[60] No todos los pacientes infectados con HIV evolucionan inexorablemente a sida. Se ha reportado que un 5-8 % de pacientes, a pesar de haber estado infectados con HIV por un mínimo de siete años y de nunca haber recibido terapia antirretroviral, nunca desarrollan infecciones oportunistas y mantienen un número normal de linfocitos CD4. Es incierto por qué estos individuos responden de esta manera a la infección con el HIV. [57, 58]

En la minoría de pacientes este fenómeno probablemente se deba a una infección con cepas atenuadas y poco patogénicas del HIV, generalmente por la falta de uno de los genes que parecen ser indispensables para que el virus mantenga su virulencia. En la gran mayoría, este control eficiente de la reproducción viral, probablemente se deba a una habilidad intrínseca a resistir la infección por el HIV, aunque aún no se han logrado descubrir los mecanismos exactos que permiten que esto suceda. La cantidad de virus presente en estos pacientes es por lo general significativamente más baja que en los pacientes en los cuales la infección progresa. Específicamente, la cantidad de virus en sus células mononucleares, tanto en sangre como en los ganglios linfáticos es de cinco a siete veces menor que en individuos con la evolución normal del HIV, y la carga viral en el plasma es hasta 23 veces menor que en la mayoría de los pacientes [57, 58]

1.4.3 Correlación entre la infección por *M. tuberculosis* y VIH

La tuberculosis es un claro ejemplo de una infección que requiere inmunidad celular para su control. La expansión mundial de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su interacción con la tuberculosis han desplazado la curva de declive de esta última enfermedad en algunos países desarrollados, mientras que otros ya padecen altos niveles de tuberculosis por falta de recursos económicos y sanitarios endémicos en el país, el problema se agudiza. El VIH aumenta el riesgo de reactivación de la infección tuberculosa latente y acelera la progresión tras la infección o reinfección; la TB, por el contrario, empeora el pronóstico de las personas infectadas por el VIH. [59, 60]

La existencia de micobacterias diferentes de las causantes de la tuberculosis y la lepra se conoce desde finales del siglo XIX. Sin embargo, durante décadas no se atribuyó a estos microorganismos papel patógeno alguno, y su aislamiento a partir de muestras clínicas era considerado indefectiblemente como el resultado de una contaminación o una colonización transitoria. [60, 61]

En 1954, Timpe y Runyon aportaron por vez primera pruebas demostrativas del poder patógeno de ciertas micobacterias no tuberculosas y establecieron un primer sistema de clasificación basado en la capacidad de producción de pigmento, la velocidad de crecimiento y las características morfológicas de las colonias de los diferentes organismos.[48] Posteriormente, a lo largo de los años se han ido identificando nuevas especies que se han añadido a la clasificación inicial respetando, en esencia, los grupos originales establecidos.[60, 61]

Las micobacterias no tuberculosas (MNT), también denominadas micobacterias atípicas o micobacterias ambientales oportunistas, son microorganismos ubicuos que se encuentran presentes en suelos, aguas, animales y alimentos diversos. Pueden contaminar muestras clínicas a partir de reservorios ambientales, colonizar de forma transitoria las superficies corporales y, bajo determinadas circunstancias, producir enfermedad invasiva, tanto en el hombre como en algunos animales. [62, 63]

La prevalencia de las infecciones humanas producidas por MNT varía considerablemente de unas áreas geográficas a otras; así, mientras en los Estados Unidos las MNT representan más del 30 % del total de aislamientos de micobacterias potencialmente patógenas, en España su importancia cuantitativa es mucho menor, debido al predominio abrumador de *Mycobacterium tuberculosis*. La mayoría de las infecciones por MNT parecen producirse por inhalación, ingestión o inoculación directa de microorganismos a partir de reservorios exógenos. No existen pruebas concluyentes que demuestren la existencia de transmisión de persona a persona. [62, 63]

Los síndromes clínicos producidos por MNT incluyen cuadros de enfermedad pulmonar crónica (*M. avium complex, M. kansasii*) [49,50], linfadenitis cervical infantil (*M. scrofulaceum, M. avium complex*)[54], infecciones de tejidos blandos (*M. marinum, M. fortuitum, M. chelonae*)[55], infecciones osteoarticulares (*M. kansasii, M. avium complex, M. fortuitum, M. chelonae*)[56] y enfermedad diseminada (*M. avium complex, M. kansasii*).[54, 55] Dado el potencial contaminante de las MNT y su capacidad de colonizar mucosas, el diagnóstico de enfermedad invasiva puede resultar difícil de establecer. En general, el diagnóstico de certeza requiere el aislamiento del microorganismo a partir de una muestra normalmente estéril o, si se trata de muestras no estériles, el aislamiento repetido de múltiples colonias de una misma especie en presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible, habiéndose descartado además la existencia de otros patógenos potencialmente responsables del proceso.[56]

Con excepción de las infecciones cutáneas primarias producidas por inoculación accidental y las linfadenitis infantiles, la mayoría de los casos de enfermedad por MNT afectan a pacientes con ciertos factores predisponentes. En el caso concreto de los pacientes con sida, el profundo trastorno inmunológico provocado por el VIH comporta una particular susceptibilidad a padecer enfermedad invasiva por determinadas MNT, principalmente *M. avium complex* y *M. kansasii*. [56]

La tuberculosis es una enfermedad endémica en nuestro medio, su coinfección en pacientes que presentan un diagnóstico de VIH positivo, aumenta considerablemente el riesgo de presentar complicaciones dentro del cuadro clínico. Por lo que los pacientes que presentan un recuento de linfocitos T-CD4 menores a 200 unidades, a su vez, poseen el riesgo de padecer un cuadro clínico grave secundario a infecciones oportunistas.

CAPÍTULO 2. CUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Sumario

- **Características del virus**
- **Replicación**
- **Mecanismo de transmisión**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**

Cuando hablamos de las manifestaciones clínicas de la infección por VIH se debe tener en cuenta que en las primeras semanas posteriores a la primoinfección se puede llegar a manifestar como un síndrome retroviral agudo en el que puede haber fiebre, malestar general y adenopatías de predominio inguinal, otros signos y síntomas inespecíficos en lo que el sistema inmunológico logra mantener un período de latencia, hasta que se lleguen a presentar signos y síntomas más severos; en cuanto a la tuberculosis el cuadro clásico de un paciente sintomático respiratorio se encuentra conformado por fiebre, pérdida de peso y sudoraciones nocturnas.

En la actualidad se dispone de múltiples métodos diagnósticos que permiten identificar tempranamente ambas enfermedades, lo cual ofrece iniciar un tratamiento óptimo y temprano con la finalidad de prevenir complicaciones dentro del cuadro clínico y salvaguardar la vida del paciente. En los últimos años se ha dispuesto de nuevas terapias antirretrovirales que han mostrado mejores resultados en aquellos pacientes seropositivos que manejan un buen apego al tratamiento. Por otro lado, el tratamiento antituberculoso sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes que presentan dicha enfermedad, evitando una posible de coinfección con VIH.

2.1 Características del virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus de la familia de los retrovirus, correspondientes a los virus del ácido ribonucleico (ARN), con hebras positivas. Estos virus tienen morfologías, envolturas y métodos de replicación únicos. Codificada en su anatomía viral hay una polimerasa de ADN que se basa en el ARN y se replica a través de un intermediario de

ADN. La copia del ADN viral se adhiere e integra en el cromosoma perteneciente a la célula que sirve de huésped al virus para permitir la formación genética del tipo celular. [64-66]

Los retrovirus, especialmente el VIH, son virus muy estudiados y conocidos, sin embargo, no se descubrieron hasta 1970-1980. El descubrimiento tuvo lugar en los Estados Unidos de América, donde se descubrió que un número inusual de jóvenes homosexuales habían muerto a causa de la infección por un patógeno oportunista. Este grupo de pacientes es conocido como el "club 4H" por homosexualidad, haitianos, heroinómanos y hemofílicos.[64-66]

El mencionado club 4H es el principal grupo de riesgo para contraer infecciones oportunistas. Con base en este tamizaje epidemiológico se inició el proceso de investigación clínica y los resultados fueron sorprendentes, el sistema inmunológico del paciente colapsaría por completo y el conteo de células CD4+ se perdería por completo. Denominado como síndrome de inmunodeficiencia humana, sida. Con este descubrimiento se logró aislar el virus de la inmunodeficiencia humana en aquellos pacientes con adenopatías generalizadas y el nuevo llamado sida, y posteriormente aislar un segundo serotipo VIH-2 mediante secuenciación genética combinada con PCR. [64-66]

El VIH es un virus esférico con un diámetro de 80-120 nm. El virus recibe una envoltura que contiene glicoproteínas virales y permite la adhesión a las células objetivo a través de un proceso llamado gemación de la membrana plasmática. Esta envoltura rodea la cápside viral, formada por dos copias idénticas del genoma de ARN positivo, con un centro viral electrondenso. [67-69]

Explique su estructura en términos de un virus, que consta de 10 a 50 enzimas llamadas transcriptasa inversa e integrasa, y un par de ARN de transferencia (ARNt). En su parte central, el virus tiene forma cónica y su genoma presenta una región denominada cabeza en la parte 5' y una cola poliadenilada en la parte 3'. Hay tres genes principales que codifican enzimas y proteínas estructurales, Gag (antígenos de proteína de cápside de matriz y unión de ácido nucleico), Pol (polimerasa, proteasa e integrasa) y Env (envoltura) [70, 71.]

En ambos extremos del genoma viral, hay repeticiones terminales extremadamente extensas que contienen promotores, potenciadores y partes genéticas que facilitan la transcripción celular. Estos procesos permiten la producción de glicoproteínas de tipo viral, principalmente gp41 y gp120, mediante la escisión proteolítica de poliproteínas codificadas por

el gen Env. Estas proteínas forman trímeros que se unen a los receptores de superficie de los linfocitos CD4+. Una de las características más importantes en la glicosilación de gp120, que favorece la variabilidad antigénica y la especificidad del receptor debido a la mutación. [71-73]

Tabla 3. Estructura microbiológica del VIH por partes

Nombre	**Función**
Antígeno específico de matriz	Formación de capa de matriz en la membrana
Antígeno específico de cápside	Formación de la cápside viral
Antígeno específico de nucleocápside	Une ácidos nucleicos virales y el ácido nucleico “chaperón”
Proteasa	División proteolítica de proteínas virales
Polimerasa de transcripción reversa	Copia el ARN a ADN
Polimerasa, integrasa	Ruptura inicial de ADN y mediador en la integración
Gp120	Proteína de envoltura viral, función de receptor
Gp41	Proteína de envoltura viral, cobertura de membrana viral
Transactivador de transcripción	Promueve la elongación de los transcritos virales
Regulador de virón	Promueve la exportación de ARN viral
Factor de infectividad viral	Se opone a la inhibición celular por proteínas APOBEC
Proteína viral R	Cancela el ciclo celular, promueve degradación proteínica
Proteína viral X	Promueve la degradación de proteínas celulares
Factor negativo de regulación	Disminuye el grado de efectividad celular del CD4 y MHC-I. Promueve infectividad
Proteína viral U	Causa irregularidad celular a nivel BST2/tetherina

Fuente: Artículos revisados

2.2 Replicación

El proceso de replicación viral comienza con la unión de las glicoproteínas gp41 y gp120 al receptor primario de la proteína CD4 y al receptor secundario correspondiente a la proteína G transmembrana 7. Este proceso de unión es un factor determinante del tropismo tisular y del rango de huéspedes. Retroviral. Asimismo, existe un coreceptor denominado CCR5, que se expresa sobre células de etiología mieloide y periférica, así como sobre algunos tipos de linfocitos T helper. [74-76]

El gen Env está mutado para que la glicoproteína gp120 pueda unirse al receptor CXCR4 expresado en los linfocitos T-trópicos. Esta unión pone en contacto la envoltura viral con la membrana celular de los linfocitos CD4. Posteriormente, la interacción de la glicoproteína gp41 favorece la fusión de las dos membranas. Del mismo modo, en el tejido GALT puede haber un proceso de unión a la integrina α4β7 y la molécula de adhesión intercelular 3 no integrina específica de las células dendríticas. [74-76]

Después del proceso de unión y fusión de la membrana, el genoma viral se libera en el citoplasma, momento en el que la transcriptasa inversa codificada en el gen Pol utiliza el ARNt como cebador para el ADNc de cadena negativa. Esta transcriptasa inversa también actúa como ribonucleasa H, lo que permite la degradación del genoma de ARN y facilita la síntesis de ADN. [74-76]

Luego se crea un provirus que replica secuencias en cada extremo de los genomas U3 y U5, introduciendo así LTR para la integración. Las transcriptasas inversas involucradas en este proceso son propensas a errores, con un error en cada 2000 pares, lo que puede dar lugar a nuevas cepas de inestabilidad genética secundaria a esos errores. [77-79]

Seguido de este proceso, el ADNc bicatenario entra en el núcleo celular y se inserta dentro del cromosoma del huésped por medio de la integrasa. Este ADNc puede permanecer dentro del núcleo y citoplasma con una morfología circular no integrada. [77-79]

Hasta que la célula se active y, en este caso, se desarrolla el período de latencia. Al encontrarse integrado el ADNc bicatenario circular, inicia la fase tardía y el ADN, ahora conocido como provirus, es transcrito como gen celular por la ARN polimerasa II celular. [77-79]

El proceso de transcripción produce ARN completo, lo que permite la formación de ARNm con secuencias correspondientes a los genes gag, gag-pol o env. Por lo tanto, este proceso de replicación depende del grado de metilación del ADN viral, la tasa de crecimiento celular y la capacidad de la célula para reconocer estas secuencias potenciadoras y promotoras. [77-79]

El proceso de replicación del VIH es entonces regulado por seis productos genéticos accesorios: proteína Tat (transactivador de la transcripción de genes virales y celulares), Rev (regulador y promotor del transporte de ARNm viral al citoplasma), Nef (expresión viral

reducida), CD4 y MHC- I), Vif (estimulador de ensamblaje y maduración que se une a APOBEC-3G para evitar la hipermutación), Vpu (reduce el CD4 de la superficie celular) y Vpr (transportador de ADNc de doble cadena al núcleo). [80-82]

Todas las proteínas producidas por el ARNm de gag, gag-pol y env se sintetizan como poliproteínas, que se escinden para producir proteínas funcionales. Estas glicoproteínas se sintetizan, glicosilan y procesan en el retículo endoplásmico y Golgi. Después de este proceso, se degradan para formar fracciones transmembrana y subunidades extracelulares de proteínas de unión a virus para formar trímeros. [80-82]

2.3 Mecanismo de transmisión del VIH

La principal vía de transmisión del VIH es el contacto sexual sin protección con preservativos, seguido de la transmisión por sangre o derivados de la sangre y la transmisión vertical. La transmisión sexual es sin duda la más común, principalmente en países en vías de desarrollo donde el acceso a medios de barrera es limitado y escaso. Los estudios han demostrado que el VIH está altamente concentrado en el semen, principalmente cuando hay una gran cantidad de linfocitos y monocitos en el semen debido a la inflamación del tracto reproductivo. Asimismo, se encontraron altas concentraciones en fluidos cervicales y vaginales.[80-82]

El mayor riesgo de transmisión es a través del sexo anal receptivo sin protección, que es casi del 1,4 %, incluso más alto que el sexo vaginal sin protección. Esto puede deberse a la capa única de mucosa rectal delgada que separa el semen de las células frágiles. Del mismo modo, el sexo anal puede provocar traumatismos y erosión de la mucosa rectal, lo que lleva a la inoculación directa o infección de glóbulos blancos vulnerables.[83]

Otros factores de riesgo asociados al contacto sexual incluyen otras infecciones de transmisión sexual como *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, herpesvirus humano, *Neisseria gonorrhoeae* e infecciones por *Chlamydia trachomatis*, ya que pueden causar úlceras o inflamación en las áreas correspondientes del tracto genital. Esto conduce a la deposición de más células infectadas (como linfocitos o monocitos), lo que aumenta la probabilidad de contraer el VIH.[84]

Por su parte el sexo oral corresponde a una forma mucho menos eficiente para la transmisión del VIH; sin embargo, la práctica de felación o cunnilingus se ve altamente acompañado de tasas elevadas de contagio por el contacto oral-genital u oral-anal.[85]

El VIH también puede transmitirse por vía parenteral a través del uso de drogas inyectables. Esto se debe a la falta de procedimientos de higiene, siendo el principal factor el uso de herramientas contaminadas y recicladas como jeringas, agujas o compartir el mismo trozo de algodón. Este método de transmisión no tiene por qué ser necesariamente mediante el uso de fármacos intravenosos, y se ha demostrado que la aplicación subcutánea o intramuscular puede ser suficiente para facilitar la transmisión del patógeno. La probabilidad de contagio es del 0,6 % [82, 83]

Los trabajadores de la salud son un grupo de personas que corren un alto riesgo de infección por el VIH a través del contacto con líquidos y objetos punzocortantes contaminados. Una aguja u objeto contaminado con sangre perfora la piel con una probabilidad del 0,3 %; por sí sola, la exposición a las mucosas corresponde a una probabilidad de infección del 0,09 %. Mayor probabilidad de infectarse con el virus de la hepatitis B o C. [82, 83]

Puede haber casos de transmisión entre quienes reciben transfusiones de sangre contaminada, hemoderivados o trasplantes. Aunque en 1985 casi el 90 % de los receptores de transfusiones de sangre estaban efectivamente contaminados e infectados con el virus, estos datos ahora han disminuido debido al meticuloso proceso de detección y análisis de VIH-1 y VIH-2. [82, 83]

2.4 Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la infección corresponden inicialmente a un síndrome agudo que se desarrolla entre tres y seis semanas posinfección con recirculación de linfocitos y concentraciones plasmáticas del virus y posterior transmisión. Se cree que el 50-70 % de las personas sufren este síndrome agudo. En la fiebre clínica clásica, los síntomas de erupción cutánea, faringitis y mialgia son evidentes, y estos síntomas pueden durar incluso una semana o dos y desaparecer gradualmente. Asimismo, existen reportes de infecciones oportunistas en esta etapa. [80-82]

La mediana de tiempo entre la infección inicial y la presentación clínica patológica varió ampliamente, 10 años en pacientes no tratados. También hay pacientes llamados sin progresión a largo plazo, donde la caída de los recuentos de CD4 es de pequeña a cero, llegando a concentraciones bajas de ARN por debajo de las 50 copias. [80-82]

Típicamente en pacientes asintomáticos, la patología se detecta en un promedio de seis años posinfección con un CD4+/uL de menos de 200, generalmente asociado a una enfermedad oportunista asociada. Los patógenos más comunes suelen ser: *Pneumocystis jirovecii, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Pseudomonas spp y Citomegalovirus*. [80-82]

En una variedad de patologías pueden presentarse enfermedades bucofaríngeas y digestivas, como secundarias a *Candida albicans*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes humano, *Cryptosporidium, Campylobacter, Clostridium difficile*, patógenos como *Shigella y Salmonella*. Estos patógenos pueden manifestarse como úlceras, manchas blancas, disfagia, disfagia, diarrea crónica y enteritis. Generalmente estas manifestaciones aparecen cuando los recuentos de CD4 están por debajo de 300u/L. [80-82]

Los patógenos que causan enfermedades respiratorias suelen ser *Yarrowia, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus pneumoniae* y el complejo MAC. Entre las manifestaciones comprobadas, suele causar síntomas como tos seca, hemoptisis, disnea y fiebre. Puede manifestarse a través de síntomas de neumonía. Sin embargo, las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, tos crónica y lesiones cavitarias manifestadas por *P. jiroveci* y *M. tuberculosis*. El 80 % de los pacientes seropositivos tenían tuberculosis pulmonar y el 40 % tuberculosis extrapulmonar. La mayoría de los síntomas pulmonares están asociados con recuentos de CD4 por debajo de 200u/L. [83, 84]

Existen múltiples manifestaciones clínicas de carácter neurológico, todo dependiendo del área anatómica afectada. Pueden ser secundarios a la infección de VIH o a una infección de tipo oportunista. Entre las principales patologías oportunistas se encuentra toxoplasmosis, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfomas primarios, tuberculosis, sífilis terciaria, infecciones por CMV, HTLV-1, *Trypanosoma cruzi* o *Acanthoamoeba*. Existe un término denominado trastorno neurocognitivo relacionado con VIH, describe trastornos donde

existe deterioro asintomático, hasta enfermedad grave con manifestaciones neuropsiquiátricas graves. Siendo su manifestación más grave la demencia relacionada al sida. [83, 84]

La demencia relacionada con el VIH corresponde a una variedad de síntomas y signos del sistema nervioso central. Usualmente perceptible en personas con 350/uL o menos. Su característica principal es la demencia, el deterioro cognitivo. Pueden presentarse disminución de la concentración, problemas con la lectura, olvidos o incapacidad para realizar actividades muy complejas. Esta patología se vuelve compleja y progresiva, retrocediendo completamente para los pacientes, limitando su capacidad para establecer actividades de la vida diaria.[85,86]

Existe un virus del papiloma humano, llamado virus JC, que es el causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Puede ocurrir en 1-4 % de los pacientes VIH positivos. Consiste en una patología desmielinizante con pequeños focos a nivel de sustancia blanca subcortical. Debido a la presentación multifocal de este trastorno, que puede afectar a todo el sistema nervioso central, se estima que el 20 % de estos pacientes experimentarán convulsiones. [87, 88]

Para el diagnóstico de VIH, los CDC recomendaron recientemente la detección e intentaron inculcar esta detección como una prueba práctica y de rutina en los servicios de atención primaria de salud. Este cribado se basa en la detección de anticuerpos anti-VIH, que pueden aparecer tres semanas o incluso hasta 12 semanas después de la infección. Estas pruebas corresponden a ELISA o EIA con una sensibilidad del 99,5 %. Ahora existen pruebas de cuarta generación que combinan la prueba anti-VIH y la prueba del antígeno p24HIV. [83, 84]

Aunque la sensibilidad de las pruebas anteriores es extraordinaria, la especificidad no es suficiente. La prueba de confirmación más utilizada corresponde al inmunoblotting, lo que implica una ventaja correspondiente al hecho de que múltiples antígenos del VIH de diferentes pesos moleculares y características provocan la producción de anticuerpos específicos. Estos antígenos se pueden separar por pasos moleculares y los anticuerpos contra cada antígeno detectar como bandas mediante inmunotransferencia. El inmunoblot se consideró negativo cuando no hubo una banda de peso molecular correspondiente al producto del gen del VIH. [83, 84]

Al momento de encontrarse con un EIA positivo o indeterminado y una inmunotransferencia negativa, se puede llegar a la seguridad que el EIA sufrió un falso positivo.

Este proceso de inmunotransferencia permite una detección de anticuerpos contra: gag, pol y env. [83, 84]

Si se sospecha infección por VIH, primero se debe realizar una prueba de EIA o ELISA, y si el resultado es negativo, se descarta el diagnóstico a menos que haya motivos para sospechar infección en la historia clínica. [83, 84]

Si el resultado no es concluyente o es positivo, se debe repetir la prueba. Si esta repetición es negativa dos veces, se puede concluir que hay un error técnico y que el paciente es efectivamente negativo. Sin embargo, si la prueba repetida no es concluyente o es positiva, se debe realizar una inmunotransferencia de VIH-1 y, si es positiva, el diagnóstico es positivo; si es negativa, se asume que el EIA es un falso positivo y se rechaza el diagnóstico. Aunque lo más prudente es investigar el VIH-2 en este contexto. [83, 84]

Hay varias pruebas que detectan directamente el VIH o sus componentes, y estas pruebas pueden ser muy útiles para detectar el VIH de manera oportuna cuando la inmunotransferencia no es concluyente. También pueden usar pruebas de detección de ARN para evaluar el pronóstico y la eficacia de la terapia antirretroviral de acuerdo con las pautas de tratamiento. La prueba más fácilmente disponible es la captación de antígeno p24, que consiste en un EIA en el que la fase sólida tiene anticuerpos contra p24. Su mayor utilidad es como prueba de cribado de pacientes agudos, ya que no hay anticuerpos, por lo que no aumenta la cantidad de p24. [83, 84]

La infección por *T. gondii* es una de las causas más frecuentes de infecciones del sistema nervioso en pacientes VIH positivos, se suele evidenciar en aquellos con un conteo de CD4 menor a 200/uL. Las principales manifestaciones consisten en fiebre, cefalea, defectos focales, convulsiones, hemiparesia, afasia, demencia y letargo. Se puede realizar serología IgG, resonancia magnética y el diagnóstico definitivo consiste en biopsia. [89]

Las patologías tumorales predominantes son el linfoma no Hodgkin, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de cérvix. El sarcoma de Kaposi es un tumor que se forma a partir de varios nódulos vasculares en la piel, las membranas mucosas y los órganos internos. Puede manifestarse simplemente como un conjunto de placas policéntricas con diferentes colores y tonalidades, alcanzando un estado fulminante y letal. A menudo se asocia con HHV-8, y esta

patología puede ocurrir y manifestarse en cualquier etapa de la infección, incluso con recuentos de CD4 dentro del rango normal. [89-91]

La mayoría de los linfomas se manifiestan en aquellos pacientes con inmunodeficiencia de linfocitos T ya sea congénito o adquirido. Existen tres grandes categorías de linfoma en pacientes positivos, linfoma inmunoblástico de grado III, linfoma de Burkitt y linfoma primario del sistema nervioso central. El linfoma inmunoblástico corresponde a 60 % de casos de linfomas, es de alta malignidad y existen dos variantes: el que presenta derrame primario y su variante sólida. [89-91]

2.5 Tratamiento

La terapia antirretroviral es un tratamiento que se centra en el tratamiento y la prevención del VIH. Una amplia investigación ha demostrado que el tratamiento suele ser más efectivo cuando se usa en combinación con tres o cuatro medicamentos, lo que lo convierte en el tratamiento estándar actual. Actualmente, hay seis tipos diferentes de medicamentos antirretrovirales disponibles: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de CCR5 e inhibidores de enzimas integradores. [89-91]

Los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa pueden ser nucleósidos y nucleótidos. Estos medicamentos funcionan inhibiendo competitivamente la transcriptasa inversa del VIH. Se integran en la hebra de ADN viral, provocando una terminación prematura al inhibir la entrada del siguiente nucleótido. Estos fármacos pueden estar asociados con toxicidad mitocondrial, posiblemente debido a la inhibición de la ADN polimerasa gamma mitocondrial. Estos incluyen abacavir y lamivudina, que pueden causar efectos secundarios como fiebre, malestar gastrointestinal y transaminasas elevadas. [90, 91]

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son fármacos que se unen directamente a la transcriptasa inversa para producir una inhibición del ARN dependiente de ADN. Estos fármacos no compiten con los nucleósidos trifosfato, ni requieren fosforilación para su actividad. La desventaja de estos medicamentos es que la tasa de resistencia llega al 8 % y sus efectos secundarios a menudo incluyen un grado significativo de intolerancia gastrointestinal y síndrome de Stevens-Johnson. [91]

La proteasa tiene la función de fragmentar las moléculas de gag, pol y env para producir proteínas estructurales. Al prevenir esta fragmentación, por medio de los inhibidores de la proteasa, posterior a la traducción de la poliproteína gag-pol, los inhibidores de proteasa funcionan impidiendo el procesamiento de estar partículas virales hacia proteínas funcionales, creando partículas virales inmaduras no infectantes. [92]

La principal limitante de estos fármacos es un síndrome de redistribución y acumulación de grasa corporal con obesidad central, dislipidemia y en algunos casos arritmias cardíacas siendo la más notoria el torsades de pointes. El lopinavir es el fármaco de esta familia y debe ingerirse junto con la alimentación, pero no está indicado en pacientes con enfermedad hepática o pacientes con dislipidemia. [78-82]

Los inhibidores de la entrada viral son un grupo de fármacos que impiden la entrada viral al citoplasma al interactuar con las glicoproteínas de contacto y de fusión viral más importantes, que son gp160, gp120 y gp41. Esto permite evitar los cambios conformacionales necesarios en gp120 para inducir el acceso a los receptores CCR5 y CXCR4. Maraviroc destaca por su unión específica y altamente selectiva a la proteína CCR5, se usa para adultos.

Se denominan fallos virológicos por resistencia a otros fármacos antirretrovirales. Sin embargo, esto lo hace difícil para aquellos con CCR5, pero no para CXCR4. [70, 81, 82]

El raltegavir corresponde a la familia de inhibidores de la integrasa. Es un análogo de la pirimidinona, tiene unión con la integrasa, inhibiendo el transporte de cadenas y su integración del provirus, impidiendo la integración de ADN al cromosoma de la célula huésped. No se ha evidenciado que su biodisponibilidad sea dependiente de alimentos. La dosis recomendada es de 400-800mg c/12h. Debe prevenirse el uso de antiácidos con este fármaco por unión de cationes polivalentes. Entre los efectos adversos se identifica diarrea, náusea, mareo, mialgia y rabdomiólisis. [74]

En un estudio llevado a cabo en Reino Unido que buscaba evaluar la transición de pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH en la edad adulta, se tomó una muestra de 474 pacientes, de los cuales la edad promedio del inicio de la terapia antirretroviral fue de nueve años, con una media de 18 años estos pacientes presentaban un conteo de linfocitos T CD4 superior a 471 células por microlitros; 89 % de estos se encontraban bajo un régimen de terapia

antirretroviral y un 60 % mantenía una carga viral menor a 400 copias/mL. En un seguimiento posterior en la vida adulta de estos pacientes, con una media de tres años de seguimiento, 8 % de estos pacientes presentaron un nuevo evento de síndrome de inmunodeficiencia adquirida o muerte. Por lo que se analizó al momento de concluir dicho estudio que un menor conteo de linfocitos T CD4 y un retraso en la iniciación de la terapia antirretroviral en la edad pediátrica aumenta el riesgo de sufrir episodios de sida en la edad adulta.[74]

2.5.1 Terapia antirretroviral

La historia de la terapia antirretroviral comenzó en 1987 con la aprobación de la zidovudina. A lo largo de las siguientes décadas, surgieron diferentes familias de tratamientos, con cada vez mejores resultados.

En 1996 se propuso el uso concomitante de tres fármacos antirretrovirales para controlar la replicación viral. Sin embargo, los efectos secundarios afectan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Actualmente, la terapia antirretroviral permite controlar la replicación viral y aumentar la esperanza de vida de los sujetos infectados. [80-82]

Consecuentemente, se ha conseguido una reducción global en la aparición de complicaciones y una significativa reducción en las tasas de mortalidad. Se considera que la única forma de acabar con la epidemia del sida será permitir el acceso continuo al tratamiento antirretroviral a todos los pacientes infectados. [80-82]

La Organización Mundial de la Salud recomienda tamizar de forma amplia y continua a grandes grupos poblacionales, lograr el diagnóstico en la mayor cantidad de pacientes e iniciar terapia antirretroviral en toda persona diagnosticada. El objetivo es lograr el diagnóstico del 90 % de los infectados, asegurar el acceso a la terapia en el 90 % de los diagnosticados y conseguir el control de la replicación viral en el 90 % de los que reciben los antirretrovirales. [80-82]

Alcanzar dichas metas permitirá reducir el número de sujetos infectantes y reducirá las tasas de nuevas infecciones, sin embargo, la erradicación del virus y la curación aún no son posibles. [80-82]

Como las estrategias propuestas se basan en los medicamentos para controlar la replicación y reducir el número de nuevos infectados, se vuelve imprescindible garantizar el acceso a la terapia antirretroviral de forma continua a todos los pacientes; sin embargo, el suministro de esta terapia trae consigo unos elevados costos que rápidamente agotan los recursos económicos de los sistemas de salud en Latinoamérica y África. En consecuencia, en estos países el acceso oportuno a los medicamentos antirretrovirales aún no es posible para todos los individuos que lo necesitan. [80-82]

2.5.2 Terapia para la tuberculosis pulmonar

En algunos casos, puede haber intolerancia a los antifímicos de primera línea o resistencia a los agentes únicos, y es posible que se requieran regímenes alternativos. Si no se puede usar Z, se recomienda HRE diario durante dos meses, seguido de extender la duración a siete meses con H y R diariamente o cada tres semanas. Si no se puede utilizar H o E, se recomienda una fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) como alternativa a las fases intensiva y continua. Si no se pueden usar R o varios medicamentos de primera línea, siga las pautas de tratamiento de la TB-MDR. [80-82]

Se recomienda realizar BK y cultivos mensualmente hasta que dos cultivos, en forma consecutiva resulten negativos. [80-82]

Un estudio realizado en 116 pacientes evidenció que la cavitación en la radiografía de tórax junto a cultivo positivo al completar dos meses de tratamiento se ha asociado con mayores tasas de recaída, llegando hasta un 20 % *versus* un 2 % en pacientes sin esos factores de riesgo. En este contexto y basados en opinión de expertos se recomienda prolongar la fase de continuación con H y R por un período adicional de tres meses. [80-82]

Otros factores para prolongar el tratamiento son: presencia de cavitación pulmonar o cultivo positivo a los dos meses de terapia (cada uno por sí sólo), ≥ 10 % bajo el peso ideal, tabaquismo, diabetes mellitus, coinfección por VIH, inmunosupresión, y alteraciones extensas en la radiografía de tórax. [80-82]

Si el paciente ha estado en tratamiento durante ≥ 3 meses y mantiene cultivos positivos, deben repetirse las pruebas de sensibilidad. Si mantiene cultivos positivos al cuarto mes de terapia se considera fracaso al tratamiento y debe ser manejado como tal. [80-83]

Otro factor relevante durante el seguimiento es la adecuada investigación y manejo de los pacientes que suspenden el tratamiento, lo cual es común en estos pacientes que requieren tratamiento a largo plazo. Cuanto más pronto y más prolongada sea la interrupción, más graves serán los efectos, por lo que es necesario reiniciar un nuevo tratamiento. En estos casos, el estado bacteriológico es importante para tomar la decisión. [80-83]

Durante la fase de continuación, si persisten cultivos positivos, se deben reiniciar nuevos tratamientos; si son negativos, se recomienda dar H y R durante cuatro meses adicionales, siempre que los bacilos inicialmente aislados sean susceptibles y el paciente esté en la primera fase del tratamiento se aceptan H, R y Z. Si el tratamiento no puede completarse dentro del período de tiempo recomendado, debe comenzar desde cero (es decir, intensivo, luego persistente). Al reiniciar la terapia siempre deberá indicarse su administración bajo observación directa. [80-83]

2.5.3 Profilaxis para la tuberculosis pulmonar

La atención de farmacia es la interacción entre el farmacéutico y el paciente, lo cual es importante para lograr el cumplimiento del tratamiento. Varios autores sostienen que la adherencia al tratamiento está en función de la eficacia de la comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes, y de las recomendaciones de tratamiento, tanto en el contenido como en la forma de difusión. [80-82]

El tratamiento debe ser prolongado, al menos cuatro o seis meses, puede aumentar en casos de resistencia. Por lo general, requiere una combinación de medicamentos de primera y segunda línea, según la resistencia, integrada en una fase de refuerzo y una fase de continuación posterior. [80-82]

2.5.4 Síndrome de reconstitución inmune

A pesar del éxito de la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, existe un subgrupo de pacientes que experimentan un deterioro

clínico como consecuencia de la rápida restauración de una respuesta inflamatoria inmune específica excesiva y no controlada, una vez iniciado el tratamiento antirretroviral y se asocia con la reactivación de infecciones subclínicas preexistentes y a ciertos desordenes inflamatorios o enfermedades autoinmunes [93].

La evidencia disponible sugiere que la reconstitución de la inmunidad patógeno-específica y la respuesta inflamatoria desencadenada mediante la resolución de la inmunosupresión es la base más probable para el síndrome de reconstitución inmune. [92-94]

2.5.4.1. Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia del SRI en la literatura médica varía entre el 10 % y el 25 % según estudios retrospectivos. El SRI suele presentarse en pacientes gravemente inmunodeprimidos (CD4 < 50 células/µl). Por lo general, se inicia de dos a ocho semanas después del inicio de la terapia antirretroviral y se caracteriza por un empeoramiento clínico paradójico a pesar de las mejoras en los marcadores de progresión de la infección por VIH 96,97. Se describe de cuatro a 186 días después del tratamiento uno con una tasa de mortalidad del 4,5 %.[93]

Los síntomas del SRI cutáneo ocurren en un promedio del 50 % 96. La incidencia del SRI estuvo mal definida y varió ampliamente entre los estudios revisados. En una de las series más amplias comunicadas por Shelburne et al., el 31,7 % de los pacientes fueron diagnosticados de esta entidad al iniciar el TARV y estaban infectados por *M. tuberculosis*, *M. avium intracellulare o C. neoformans*. En el Reino Unido, Ratman et al., reportaron la enfermedad en el 22,7 % de los pacientes, y en Cuba, el 14,3 % de la cohorte de pacientes tratados con TARV con enfermedad avanzada por VIH y tuberculosis tenían la enfermedad descrita.[92, 93]

Una de las primeras descripciones, en 1992, estaba relacionada con el uso de zidovudina (AZT) en pacientes inmunodeprimidos que desarrollaron síntomas asociados con Mycobacterium 98 una vez que recibieron TAR. Estas condiciones también han sido reportadas en otras patologías infecciosas avanzadas. Debido al VIH, siempre asociado a la triple terapia y otras enfermedades, como la esclerosis múltiple 96,97., en personas trasplantadas de órganos sólidos, pacientes neutropénicas, puérperas y personas que han recibido el inhibidor del factor de necrosis tumor alfa Medium (factor de necrosis tumoral- alfa). [92]

La información sobre la incidencia y el espectro de SRI en niños es limitada y la mayor parte de la información proviene de estudios hechos en Tailandia, donde se reporta una incidencia de 11.5 % a 19 % en niños que comienzan TARV. [95]

El SRI es más frecuente en pacientes significativamente inmunodeprimidos que inician TAR. El grado de afectación de la inmunidad celular está relacionado con varios factores en los que la mayoría de los autores coinciden: mayor riesgo de infecciones oportunistas, estado inflamatorio residual, disfunción persistente de las células T y alteración de los mecanismos que regulan la homeostasis. El IRS rara vez ocurre en individuos con recuentos de LTCD4+ mayores o iguales a 350 células x mm al comienzo del tratamiento. [96]

Los linfocitos T efectores secretores de citocinas desempeñan un papel importante en la mediación de las respuestas inmunitarias frente a antígenos propios y extraños. Las células Th2 inhiben el desarrollo y la función de las células Th1. [96]

Durante la infección retroviral, las infecciones oportunistas son comunes después del inicio de la terapia antirretroviral. Después del inicio de la terapia antirretroviral, las concentraciones de ARN del VIH disminuyeron y las células efectoras inmunitarias se recuperaron. Se ha propuesto que el desarrollo del SRI se produzca durante esta fase inmunitaria, un momento coherente con la aparición de los síntomas clínicos del SRI, normalmente dentro de los dos meses posteriores al inicio de la terapia antirretroviral. [96]

Dentro de la primera semana de comenzar el TAR, se describió una reducción significativa en la carga viral, acompañada de un aumento significativo en el número de células CD4. Después de que se bloquea la replicación viral, típicamente se observa un aumento bifásico en el número de células T CD4 circulantes. En la primera etapa se produce la redistribución del tejido linfoide y en la segunda etapa se observa un aumento de las células CD4. [92, 93]

Diferentes factores parecen interferir con el desarrollo de IRS, incluyendo: a) Reconstrucción del número y función de células de respuesta inmune; b) Redistribución de LT; c) Funciones reguladoras defectuosas de estas células; d) LT Helpers (Th, T Helpers en inglés) cambios en el perfil; e) la carga microbiana de patógenos asociados con el desarrollo del síndrome, y f) la susceptibilidad genética del huésped. [92, 93]

En el caso de la inflamación exagerada y no controlada observada en el SRI, este proceso parece estar mediado por un desequilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria, en donde la respuesta antiinflamatoria es demasiado débil para contrarrestar el efecto ejercido por las células Th1 y Th17. [92, 93]

En presencia del 95 % de adherencia, la TARV induce reducción mayor del 90 % de la carga vírica plasmática (CVP) en las primeras semanas. Esto se traduce en cambios significativos en el recuento, el fenotipo y la función de los linfocitos TCD4+ (LTCD4+). [92, 93]

2.5.4.2. Definición, epidemiología y diagnóstico

La necesidad de terapia antirretroviral es particularmente aguda para pacientes con VIH avanzado, ya que la supervivencia mejora en pacientes con recuentos de células T CD4 más bajos cuando la terapia antirretroviral se inicia dentro de las primeras semanas de terapia antituberculosa. [96]

El SRI se define como una respuesta inflamatoria patológica que se debe al incremento de la capacidad inmunológica de pacientes infectados por el VIH en TARV, ante antígenos o infecciones preexistentes o subclínicas. Shelburne et al., proponen los siguientes criterios diagnósticos:

1) Pacientes diagnosticados con VIH y recibiendo TAR

2) Valores de carga viral disminuidos y recuentos de células CD4 aumentados con/episodios asintomáticos en comparación con los valores previos al TAR.

3) Manifestaciones clínicas consistentes con una respuesta inflamatoria, independiente de una infección previamente diagnosticada o del curso esperado de toxicidad del fármaco. El SRI puede ser desencadenado por una variedad de microorganismos patógenos. Esto incluye la reactivación de una infección clínicamente asintomática o la exacerbación de una infección oportunista previamente diagnosticada. [96, 97]

2.5.4.3. Biomarcadores del síndrome de reconstitución inmune

Se han propuesto diferentes citocinas, quimiocinas y marcadores inflamatorios como biomarcadores de esta entidad.

Estos incluyen interferón-gamma (INF-gamma), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-2, 6 y 7.101,

independientemente de las diferencias individuales y la etiología del IRS. La evidencia actual respalda una desregulación entre las citocinas proinflamatorias (TNF), IL-6, la proteína inflamatoria de macrófagos 1a y las citocinas con actividad antiinflamatoria (IL-10, IL-13).

2.5.4.4. Presentación clínica: principales gérmenes criptococosis

La criptococosis es relativamente común. Es la enfermedad con mayor mortalidad y morbilidad entre los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, especialmente en África y el sudeste asiático. Los síntomas aparecieron entre los 3 y 330 días, pero el 61 % de los pacientes presentaron síntomas en los primeros 30 días. Un estudio mostró que la presentación clínica más común fue la linfadenitis (56 %), seguida de la meningitis (40 %). La mortalidad del IRS por *Cryptococcus* varía del 16 % al 36 %. Se puede predecir mediante biomarcadores como IL-17 elevada, GM-CSF disminuido y proteína C reactiva >32 antes del inicio del TAR. [98, 99]

2.5.5 Antirretrovirales y terapia contra tuberculosis

2.5.5.1. Neumocistosis

Se han descrito manifestaciones del SRI en pacientes infectados con *Pneumocystis jirovecii* en ausencia de evidencia de este hongo durante el tratamiento y después de completar la terapia convencional para la primera infección. Se presenta con grados variables de disnea, tos, fiebre e infiltrados pulmonares 5-30 días después de iniciar la terapia antirretroviral. El líquido broncoalveolar en estos pacientes se caracterizó por una afluencia de linfocitos CD4+, con una proporción de células CD4/CD8 cercana a 0,5, en comparación con <0,1 en pacientes con otras infecciones respiratorias y con VIH. [98, 99]

2.5.5.2. Histoplasmosis

Es una enfermedad fúngica sistémica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. *Capsulatum*, cuyo reservorio es el suelo, es endémica, distribuida mundialmente y predominante en Estados Unidos. La mayoría de los pacientes con SRI con histoplasmosis desarrollan síntomas sistémicos de uno a cuatro meses después del inicio del TAR. En estos pacientes, además de los síntomas focales asociados a la inflamación de la lesión preexistente, puede haber afectación de otros órganos diferentes a la afectación inicial. Por otra parte, es una entidad rara que se manifiesta de forma leve cuando se presenta este síndrome.[98, 99]

2.5.5.3. Prevención y tratamiento del síndrome de reconstitución inmune

Un reconocimiento oportuno de los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad y un adecuado manejo sobre cuándo iniciar la ART en cada caso específico, es quizá la única forma de prevenir el desarrollo del IRIS. La Organización Mundial de la Salud ha emitido las siguientes recomendaciones generales:

a) Continuar con la terapia antirretroviral

b) Tratar las infecciones oportunistas

c) Recordar que la mayoría de los síntomas del SIRI se resuelven espontáneamente en el transcurso de unas semanas, pero si las reacciones son graves o ponen en peligro la vida, puede requerirse el uso de ciclos cortos con corticosteroides para suprimir las reacciones inflamatorias exageradas.

d) Emplear prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día por cinco a 10 días. La severidad dictará la necesidad de tratar de controlar la inflamación con el uso de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos; rara vez será necesario suspender la TARV. [100, 101]

El principal mecanismo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana es por vía sexual, la sintomatología suele variar días posteriores a la primoinfección y pueden presentarse signos y síntomas específicos como un cuadro gripal más adenopatía generalizada. A medida que el curso de la enfermedad transcurre el número de linfocitos T CD4 disminuye y la carga viral aumenta, es en ese momento en el que pueden surgir enfermedades oportunistas, tal es el caso de tuberculosis, la cual se presenta con la sintomatología clásica de fiebre, tos, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso.

CAPÍTULO 3. ESTADO DEL ARTE EN INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Sumario

- **Complicaciones**
- **Síndrome de reconstitución inmune**
- **Tuberculosis meníngea**
- **Grado de severidad**
- **Seguimiento**
- **Esperanza de vida**

El “estado del arte” es un término que permite abarcar las complicaciones, estado de severidad y seguimiento de aquellos pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis* con diagnóstico de VIH/sida. Existen diversas complicaciones en estos pacientes sobre todo cuando el conteo de linfocitos T CD4 es menor a 200, ya que existe una mayor probabilidad de sufrir infecciones oportunistas entre las que se encuentra meningitis tuberculosa y diversas infecciones parasitarias, fúngicas y bacterianas que pueden comprometer la vida del paciente de manera significativa. El síndrome de reconstitución inmune es una complicación importante que se debe tener en consideración en aquellos pacientes que van a iniciar terapia antirretroviral, ya que al mismo tiempo del inicio de esta puede existir una infección oculta que se desenmascare al momento de ser iniciada esta, produciendo un estado hiperinflamatorio en el organismo que puede llevar a la muerte del paciente. Es importante el seguimiento en los pacientes con diagnóstico de VIH que hayan sufrido infección por *Mycobacterium tuberculosis,* ya que se puede evaluar sinérgicamente el seguimiento y el apego al tratamiento antirretroviral y descartar secuelas producidas por la tuberculosis; además de llevar un control adecuado de la carga viral y el estado inmunológico del paciente.

3.1 Complicaciones

La combinación de las dos enfermedades se denomina coinfección y es muy probable que sea TB en personas con VIH o pacientes con TB infectados por el VIH. Su coexistencia afecta negativamente a la evolución de cada enfermedad ya la eficacia del tratamiento y las medidas preventivas.[102.]

Se realizó un estudio el cual consistió en profundizar mediante revisión bibliográfica de 640 artículos, un análisis final sobre los predictores de mortalidad en pacientes con diagnóstico de VIH coinfectados con tuberculosis, cumpliendo 49 de ellos con los criterios de inclusión establecidos. De ellos el que mayor predictor de mortalidad evidenció fue el ser hombre y de mayor edad con índice de confianza del 95 %, seguido de desnutrición o presencia de algún tipo de comorbilidad, dentro de las cuales encontramos diabetes, hipertensión arterial o procesos neoplásicos. Posteriormente, se encuentran antecedentes de tuberculosis, tratamiento antituberculoso de 2da línea previo, baciloscopia positiva al inicio del diagnóstico de VIH y complicaciones clínicas asociadas a estas dos patologías. Por lo que se puede concluir que el ser hombre de edad avanzada con algún tipo de enfermedad crónico-degenerativa y que aunado a esto presente antecedente de tuberculosis, tiene un riesgo mayor de mortalidad por VIH. [102.]

América Latina es la región con el mayor número de personas que viven con el VIH y el riesgo de coinfección con TB es de 26 a 37 veces mayor que otras poblaciones. Se puede determinar que los jóvenes que viven con el VIH tienen el mismo riesgo de contraer y morir por TB que los niños no infectados, por lo que son considerados un problema de salud a nivel local. La implementación de medidas preventivas y terapia antirretroviral en estos pacientes se considera una ayuda beneficiosa, ya que la TARGA ha reducido significativamente los casos y la morbimortalidad asociada a este problema, así como el riesgo de desarrollar tuberculosis, aunque según la morbilidad reportada significativamente en nuestro medio. [103]

El impacto del VIH en la tuberculosis: los adultos jóvenes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, especialmente en ausencia de tratamiento debido a una inmunidad debilitada, y pueden desarrollar tuberculosis activa debido a la reactivación de la infección primaria o latente, a veces de progresión muy rápida y casos de TB farmacorresistente, multirresistente y XDR-TB. [104]

En pacientes con VIH, la tuberculosis es más común con microscopía de frotis negativa. Aunque la TB con baciloscopia negativa es menos contagioso que la TB con baciloscopia positiva, sigue siendo contagiosa. La tasa de mortalidad por coinfección con TB en pacientes con VIH es mucho más alta que en pacientes con TB sola. [106] La infección de tuberculosis tiene un gran impacto en el individuo, al igual que la infección por VIH, porque cuando las dos enfermedades se juntan y crean una coinfección en el paciente, la etapa terminal o el sida pueden estar cargando y múltiples mecanismos de ataque el sistema de defensa humano son

otro factor que contribuye al aumento de la mortalidad por coinfección. Aumento de la expresión de los correceptores del VIH CCR5 y CXCR4, que se produce en pacientes con tuberculosis infectados por el VIH. [105-107]

3.1.1 Síndrome de reconstitución inmune

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS), un trastorno inmunitario que se observa comúnmente en adultos y niños que inician TARGA, se define como una respuesta inmunitaria excesiva al tratamiento; asociado con manifestaciones inflamatorias de diversa gravedad asociadas con agentes infecciosos vivos o muertos o sus antígenos en pacientes inmunodeprimidos. [108]

Las consecuencias principales de dicho síndrome son:

- Efectos citotóxicos directos de la replicación del HIV
- Citotoxicidad mediada por células
- Lesión del timo, que afecta la producción de linfocitos

La vida media de los linfocitos CD4+ infectados es de aproximadamente dos días, que es mucho más corta que la de las células CD4+ no infectadas. La tasa de destrucción de linfocitos CD4+ se correlaciona con la concentración plasmática de VIH. Durante una infección inicial o primaria típica, los niveles de VIH son más altos (>106 copias/mL) y los recuentos de CD4 disminuyen rápidamente.[108]

Un recuento normal de CD4 es de aproximadamente 750/mcL, y si el recuento es > 350/mcL, la función inmunitaria está gravemente comprometida. Si los recuentos están por debajo de aproximadamente 200/mcL, la disfunción inmunitaria mediada por células puede reactivar varios patógenos oportunistas de su estado latente y provocar una enfermedad clínica.

El sistema inmunológico humoral también se ve afectado. La proliferación de linfocitos B en los ganglios linfáticos puede provocar ganglios linfáticos agrandados y una mayor secreción de anticuerpos contra antígenos a los que el cuerpo ha estado expuesto previamente, lo que a menudo produce hiperglobulinemia. Los niveles totales de anticuerpos (especialmente IgG e IgA) y los títulos contra antígenos encontrados previamente pueden ser muy altos. Sin

embargo, a medida que disminuyen los recuentos de CD4, también lo hace la respuesta de anticuerpos a los neoantígenos, como los de las vacunas.[109]

La elevación anormal de la activación inmunitaria puede estar causada en parte por la absorción de componentes de las bacterias intestinales. La activación inmunitaria contribuye al agotamiento de CD4+ y a la inmunosupresión por mecanismos que no están claros.[110]

3.1.2 Meningitis por tuberculosis y criptococo en pacientes con sida

La criptococosis meníngea es una infección subaguda del sistema nervioso central causada por el microorganismo *Cryptococcus neoformans*, una levadura envuelta perteneciente a la familia de los basidiomicetos que afecta en más del 50 % de los casos al sistema nervioso central (SNC). Hay cuatro serotipos: A, B, C y D. Los complejos CN incluyen *C. neoformans y C. gattii.* Basado en antígenos capsulares de mucopolisacáridos específicos y análisis filogenético, el complejo se divide en *C. neoformans var grubii* (serotipo A), *C. neoformans var neoformans* (serotipo D) y *C. gattii* (serotipos B y C).[111]

Los principales factores de riesgo para infección por criptococo fueron antecedente de infección por VIH (78,1 %), uso de esteroides (4,1 %), enfermedad autoinmune (2,3 %), tumor sólido o maligno (1,9 %), trasplante (1,3 %), diabetes mellitus (1,1 %), cirrosis (0,9 %), insuficiencia renal crónica (0,3 %) y causa desconocida (13,2 %). En el contexto de la infección por VIH, el recuento medio de células CD4+ en el momento del diagnóstico es inferior a 200/µl. [112]

Por lo general en pacientes inmunocompetentes, la primoinfección por este hongo puede cursar como cuadros asintomáticos o cuadros respiratorios leves, sin embargo, en pacientes con VIH/sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) el hongo genera mecanismos para evadir la respuesta inmune y se expresa como una enfermedad diseminada que es potencialmente mortal si no se instaura tratamiento temprano.[113]

La meningoencefalitis es la forma predominante, esta variante es mortal si no se trata adecuadamente, y sus manifestaciones clínicas incluyen: dolor de cabeza, náuseas, pérdida del equilibrio, demencia, irritabilidad, confusión, visión borrosa, fiebre y dolor de cuello La presencia de rigidez facial suele ser leve o ausente. En el momento del diagnóstico, el edema de papila es evidente en un tercio de los casos y puede ocurrir una pérdida de visión rápida y permanente,

dejando un escotoma central o atrofia óptica. La parálisis o parálisis del nervio craneal también puede ocurrir en una cuarta parte de los casos. Existen pocos datos de lateralización a no ser que exista una lesión focal denominada criptococosis, que suele localizarse en los dos ganglios basales.[114]

El diagnóstico se puede realizar por diversos métodos: el cultivo, el estándar de oro (sensibilidad de 90 %) es una prueba económica, pero requiere en promedio de cinco a siete días en tener el crecimiento del hongo. [115,116]

La aglutinación en látex de antígenos de *C. neoformans* puede detectar concentraciones de antígeno tan bajas como 25-60 ng por mililitro de líquido corporal y cuando los cultivos y la tinta china son negativos. El látex de Cryptococcus puede lograr una sensibilidad del 99 % en pacientes con títulos superiores a 6 1:2048. Los estudios citológicos y citoquímicos del líquido cefalorraquídeo suelen mostrar linfocitosis, hiperproteinemia leve e hipoglucemia.[115-117]

Un recuento de leucocitos > 10 células/µl y una presión de agua abierta ≥ 250 mm 2 fueron factores de mal pronóstico. La tinción con tinta china es positiva en el 70-90 % de los pacientes con sida y solo en el 50 % de los pacientes sin sida. El tratamiento agudo recomendado es anfotericina B a dosis de 0,7 a 1 mg/kg por día en combinación con flucitosina a dosis de 100 mg cada seis horas durante dos semanas.[118]

Luego se mantuvo el fluconazol a una dosis de 400 mg por día durante ocho semanas y se continuó con una dosis de 200 mg por día durante un año. El edema cerebral, que se manifiesta como dolor de cabeza, confusión o visión borrosa, debe tratarse con punción lumbar diaria para evitar la ceguera. El pronóstico del paciente depende del manejo adecuado y oportuno de la terapia, el estado inmunitario del paciente y la presencia de factores pronósticos adversos al ingreso. [119]

La meningitis tuberculosa es el diagnóstico diferencial más importante porque generalmente ocurre en pacientes con diagnóstico de HIV, cuyo recuento de CD4 se encuentra por debajo de 100, rara vez causan lesiones focales, por lo que son similares en imágenes, el análisis de LCR generalmente se realiza en citología y estudios citoquimicos.[119]

En este caso, el paciente no presentaba afectación pulmonar, por lo que no se sospechaba de tuberculosis diseminada al sistema nervioso central. Sin embargo, los cultivos de líquido cefalorraquídeo desarrollan micobacterias. La tuberculosis tiene un mayor impacto en

el proceso de infección por el VIH, porque aumenta la replicación viral. La meningitis tuberculosa se produce por diseminación hematógena de lesiones pulmonares primarias o ruptura de nódulos ependimarios subaracnoideos. [120]

Una punción lumbar es fundamental para hacer un diagnóstico. La manifestación principal de la forma de tuberculoma es menos común. En el análisis del líquido cefalorraquídeo, la presión de apertura de la PL estaba elevada en el 50 % de los casos. La proteína está entre 100 y 200 mg, pero puede llegar a uno o dos gramos en pacientes con bloqueo espinal. La citosis predomina con linfocitos (temprano) y monocitos (tardío), aunque los recuentos de células pueden ser dos normales o tan altos como 4 000 células/mm3.[120]

En este caso, el paciente no presentaba afectación pulmonar, por lo que no se sospechaba de tuberculosis diseminada al sistema nervioso central. Sin embargo, los cultivos de líquido cefalorraquídeo desarrollan micobacterias. La tuberculosis tiene un mayor impacto en el proceso de infección por el VIH porque aumenta la replicación viral. La meningitis tuberculosa se produce por diseminación hematógena de lesiones pulmonares primarias o ruptura de nódulos ependimarios subaracnoideos.[121]

El análisis de los niveles de ADA para diagnóstico de TB meníngea tiene una sensibilidad que va desde el 88 al 100 % y una especificidad que va del 91 al 99 %, con títulos superiores a 10 U/L teniendo un valor predictivo positivo de 88.8 % y un valor pronóstico negativo de hasta 95 %. [122]

La TB y la criptococosis meníngea son infecciones oportunistas, que afectan de manera significativa al SNC y que se presentan en una gran cantidad de pacientes infectados con VIH/sida, además de que comparten muchas características y manifestaciones clínicas, por lo tanto siempre ante la sospecha de alguna de ellas se debe pensar en la otra como diagnóstico diferencial. Dentro de las manifestaciones clínicas de ambas entidades se encuentran: dolor de cabeza, náusea, pérdida del equilibrio, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa. Tanto la fiebre y rigidez de nuca suelen ser leves o inexistentes.[122]

3.2 Grado de severidad en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH

Es bien sabido que uno de los principales objetivos de la infección por el VIH son los linfocitos CD4. Por otro lado, hay que tener en cuenta que estas células están implicadas en el

mecanismo de defensa inmunitario frente a *Mycobacterium tuberculosis* en personas infectadas por el VIH, el número y función de estas células disminuye, y los linfocitos Th-1 producen interferón alfa, que juega un papel importante en la defensa contra la infección por micobacterias importante en el mecanismo.[123]

Así, se ha observado que los niños con defectos en la producción de interferón alfa desarrollan una tuberculosis grave y mortal. Se ha observado que bajas concentraciones de interferón-a, que se encuentran en personas infectadas por el VIH-1, son esenciales para inhibir la replicación de bacilos en el medio intracelular de macrófagos, lo que aumenta el riesgo de infección por *M. tuberculosis*.[123]

En un estudio de linfocitos periféricos de pacientes coinfectados por VIH y TB expuestos a *M. tuberculosis in vitro*, se observó que producían menos interferón-a y cantidad similar de interleucinas cuatro y diez en pacientes infectados. Pero ninguna infección de tuberculosis; estos estudios aceleran la replicación viral del VIH al aumentar la producción de TNFα, interleucina 1 e interleucina 6.[124, 125]

En un estudio, la exposición de macrófagos alveolares y linfocitos de pacientes infectados por VIH a *M. tuberculosis in vitro*, se observó incremento en la replicación del VIH. [126, 127] También se ha observado que el líquido pleural de pacientes con TB, incrementa la replicación del VIH en linfocitos activados; 30 por lo tanto la infección por TB en pacientes infectados con VIH provoca que el curso de la infección por VIH se acelere.[128, 129]

Los pacientes que no tienen diagnóstico de VIH con TB latente almacenan bacilos viables y tienen un riesgo de 10 % de desarrollar TB durante toda su vida; mientras que en personas VIH positivas y coinfectadas por *M. tuberculosis*, el riesgo es mucho mayor y varía de 2.5 a 15 % por cada año de vida, por lo que el riesgo de desarrollar TB en este grupo es de 25 a 50 veces mayor que en personas sin infección por VIH. Aunque es difícil diferenciar entre infección primaria y reactivación, la mayor parte de los casos de TB en niños infectados por VIH probablemente sean infecciones primarias.[128]

Estudios previos realizados en adultos, sugirieron que 90% de los casos de TB ocurrían por reactivación, pero estudios recientes utilizando el análisis FPLP (Restriction-Fragment Length Polymorphism analysis) muestra que hasta la mitad de los casos de TB en pacientes VIH positivos y negativos son de transmisión reciente.[125, 128]

3.3 Seguimiento de pacientes curados de *Mycobacterium tuberculosis* con infección por VIH

Los pacientes diagnosticados con VIH positivo enfrentan enormes desafíos, incluida la autoaceptación a partir del diagnóstico, el estigma y la exclusión de familiares, amigos, parejas y grupos sociales. En los últimos 30 años, se ha demostrado que estos dos problemas son los principales factores limitantes para el manejo psicológico adecuado de los pacientes con VIH. Estos problemas son las causas más comunes de vergüenza y culpa en los pacientes, incluso a largo plazo, en lugar de ser secundarias a ciertos patógenos oportunistas, trastornos psiquiátricos como el trastorno depresivo mayor. [124, 128.]

Se ha demostrado a lo largo de los años que cada vez más pacientes aceptan la vergüenza por su patología, por lo que este es un motivo para retrasar o no consultar al especialista. Este estigma genera barreras entre pacientes y médicos, ignorando las referencias a conductas de riesgo para incentivar la búsqueda centinela de pacientes que incurran en dichas conductas, limitando así los esfuerzos de salud pública en los programas de educación sexual en estas poblaciones. El asesoramiento oportuno está limitado o excluido, por lo tanto, el diagnóstico temprano y el inicio de la terapia antirretroviral facilitan el contacto entre el paciente y otras parejas sexuales. [123,124]

Se ha demostrado que los pacientes pueden experimentar un grado de autorechazo cuando se les diagnostica VIH positivo o cuando sospechan un comportamiento de riesgo. El paciente es incapaz de controlar y gestionar adecuadamente una gran cantidad de emociones, y la culpa puede conducir a la autodiscriminación, lo que lleva al paciente a desarrollar inconscientemente conductas de riesgo con el fin de autocastigarse por tomar malas decisiones y empeorar así el estado psicológico del paciente. [120]

Se ha demostrado que el uso de psicoterapia o terapia en grupos focales puede hacer que los espectadores acepten mejor su orientación sexual, su actividad sexual, o contrarrestar este malestar realizando conductas de alto riesgo para aceptar los errores de forma saludable. La influencia y el malestar de la mente. Esto fomenta la aceptación e intenta mejorar en gran medida su estado mental al perder el estigma de quién es el paciente y que es normal como todos los demás. Estas medidas redujeron las tasas de suicidio en estos pacientes [121,122]

Hay grupos y organizaciones que actualmente buscan y emplean a pacientes VIH positivos en clínicas de diagnóstico o apoyo al paciente. Haga que estos nuevos pacientes se sientan cómodos buscando asesoramiento en un entorno libre de prejuicios, vergüenza o discriminación basada en la orientación sexual o el estado serológico actual. La creación y promoción de estas instituciones ha permitido favorecer a los pacientes que pertenecen al grupo de trabajadoras sexuales y a aquellos con identidades de género distintas al género binario, y a otros cuya orientación sexual difiere de la heterosexualidad para un ambiente propicio para la salud mental saludable y los grupos sexuales e individuos.[124, 127]

3.4 Esperanza de vida en pacientes con diagnóstico de tuberculosis y VIH

El diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas tendrá el potencial de evitar que se produzcan nuevas infecciones, lo que en última instancia incitará a las Naciones Unidas a pedir a los países que implementen un plan ambicioso para diagnosticar al 90 % de las personas que viven con el VIH para 2020. Se brindó tratamiento al 90% de pacientes con terapia antirretroviral y como resultado se obtuvo que el 90% de los pacientes finalizaron el estudio con una carga viral indetectable. [127, 129]

El VIH es una enfermedad que ataca el sistema de defensa del organismo, especialmente los linfocitos CD4, lo que puede provocar una disminución del sistema de defensa y provocar una infección. Es una enfermedad inmunosupresora, además de ser muy costosa. [127, 129]

La enfermedad como el VIH puede llevar a serios problemas como la depresión, ansiedad, miedo, soledad, los pacientes se aíslan y no cuidan de su importancia vital[127]. La esperanza de existencia de un paciente que vive con VIH, que inicie el tratamiento antirretroviral según indique el médico, puede vivir como una persona normal, llevando una condición buena y sana. [127, 129]

En la actualidad, el estado de vitalidad de los pacientes con sida ha alcanzado diferentes grados de importancia en diferentes niveles, y se ha prestado gran atención a la calidad del confort humano, los programas de tratamiento y la atención al personal de salud. Aunque las terapias antirretrovirales más nuevas han reducido la morbilidad y la mortalidad en los pacientes en los últimos años, estas terapias ahora son paliativas, aunque causan muchos efectos adversos. Hay muchos avances en su investigación en curso para controlar la biología de la

infección, y continuarán investigando hasta que se encuentren respuestas más definitivas y satisfactorias. [127]

La esperanza de vida en un paciente que es portador de VIH y que sufrió en algún momento de infección por *Mycobacterium tuberculosis* va de la mano con el apego al tratamiento del paciente, un paciente que tiene un correcto apego a la terapia antirretroviral mantiene niveles óptimos de linfocitos T CD4 y niveles indetectables de carga viral en sangre, como resultado se reduce la posibilidad de sufrir complicaciones ya sea por reactivación de tuberculosis, infecciones oportunistas y complicaciones crónicas propias del VIH.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

Según la iniciativa global para el tratamiento del VIH, publicada en el 2022, para disminuir la carga de coinfección por VIH y tuberculosis es necesario tener en cuenta que el primer paso antes de buscar tratamientos es la prevención basada en las condiciones socioculturales de los países en vías de desarrollo, que son los que presentan mayor prevalencia de esta coinfección.[115]

La guía de OMS de 2020 recomienda para el tratamiento de la TBC sensible a medicamentos, un esquema de seis meses con medicamentos de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida). [115,116]

La coinfección con el VIH presenta desafíos para el diagnóstico y el tratamiento de la TB, y también se ha informado una mayor incidencia de TB resistente a los medicamentos, incluida la TB multirresistente (MDR-TB) y la TB-XDR. Difícil de tratar y con aumento de la mortalidad, el tratamiento de los pacientes coinfectados se basa en la administración concomitante de medicamentos antituberculosos y antirretrovirales; los desafíos incluyen la carga de píldoras y el cumplimiento del paciente, las interacciones farmacológicas, los efectos tóxicos superpuestos y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria [117]

Asimismo, en cuanto al tratamiento, cabe mencionar el buen efecto de la bedaquilina, un potente fármaco contra las cepas de *M. tuberculosis* multirresistente perteneciente a la familia de las diaquinolinas, que se divide en dos partes por su mecanismo de supresión de protones, *Mycobacterium* tiene acción bactericida y bactericida. [118]

La administración de fármacos facilitada por nanopartículas magnetoeléctricas llamadas MEN es un incentivo para el tratamiento de la coinfección TB/VIH, ya que estas nanopartículas producen un transitorio en la permeabilidad de las células de la barrera hematoencefálica (BHE) (barrera alterada localmente) al inducir la electroporación , se utilizarán para administrar medicamentos antirretrovirales y antifúngicos para el tratamiento de la coinfección por TBC y VIH-SIDA en el sistema nervioso central con buenos resultados en la fase de prueba.[118]

Resultados de las tasas de tratamiento no lineal de Holling tipo 2 en pacientes coinfectados por TB/VIH con recursos limitados para tratar estos casos en un entorno sanitario. Los autores concluyeron que, para reducir significativamente las coinfecciones en la población, se debe desarrollar un programa de diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento de la TB debe ser lo más rápido posible.[119]

En un metanálisis de 34 estudios, se encontró que el tratamiento de la TB tuvo éxito en el 83,7 % de los casos tratados. Entre los casos tratados con éxito, la tasa de curación fue del 33,9 %. De los que fracasaron en el tratamiento, casi el 50 % murió, siendo el resto fracaso del tratamiento y abandono.[120]

Tabla 4. Tratamientos antituberculosos según la literatura revisada.

Autor	**Tratamiento**
Donnell, et. al.	Bedaquilina
Mhambi, et. al.	Nanopartículas Magnetoeléctricas

Fuente: Artículos revisados.

Según las directrices de la OMS de 2017, el tratamiento de la TB en personas con VIH se basa en el mismo curso de tratamiento que los pacientes con TB sin VIH, y el régimen debe ser antimicótico, incluida la rifampicina, durante al menos seis meses, y anti-TB. La frecuencia del tratamiento debe hacerse diariamente durante las fases intensiva y sostenida.[117]

Tabla 5. Medicamentos anti-TB de primera línea para tratamiento en personas con VIH

Medicamento (abreviatura)	**Mecanismo de acción**	**Potencia**	**Dosis diaria recomendada (mg/kg peso)**	
			Promedio (rango)	Dosis (mg)
Isoniacida (H)	Bactericida	Alta	5(4-6)	300
Rifampicina (R)	Bactericida	Alta	10(8-12)	600
Pirazinamida (Z)	Bactericida	Baja	25(20-30)	
Etambutol (E)	Bacteriostático	Baja	15(15-20)	

Fuente: OMS. *Guía clínica coinfección guía Clínica Tb-VIH*. 2021. Tabla (13).

El manual de coinfección de la *OMS* también detalla el tratamiento de la infección por VIH en pacientes con tuberculosis, que enfatiza que todos los pacientes con tuberculosis infectados por VIH deben recibir terapia antirretroviral (TAR), independientemente del recuento de CD4. Se recomienda la terapia antirretroviral dentro de una semana para todos los VIH y medicamentos; pacientes con TB resistente que requieren medicamentos antituberculosos de segunda línea, independientemente del recuento de CD4.[118,119]

Se inició tratamiento con tuberculosis, se administraron antirretrovirales a las ocho semanas y el seguimiento fue el mismo que en los pacientes sin tuberculosis. Durante el tratamiento, se deben considerar las posibles interacciones entre el TAR [inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI) y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (NRTI)] y los medicamentos antituberculosos.[120]

Suelen existir interacciones leves, como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), la rifampicina reducirá sus concentraciones plasmáticas, pero esto no afecta a la eficacia del tratamiento, por lo que efavirenz y nevirapina pueden utilizarse de forma rutinaria. Aunque nevirapina solo se usa con medidas relacionadas si efavirenz no funciona adecuadamente debido al riesgo de hepatotoxicidad.[120]

En las personas con coinfección TB/VIH, el esquema de primera línea recomendado es: Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) (o Emtricitabina (FTC)) + Efavirenz (EFV)

En el caso de contraindicación o eventos adversos asociados a TDF: sustituir TDF/3TC o TDF/FTC por 2 INRT (ej. Zidovudina (AZT)/3TC o Abacavir (ABC)/3TC o Abacavir (ABC)/ Emtricitabina (FTC)).

Tabla 6. Medicamento y dosis diaria de antirretrovirales para adultos con infección por VIH

Medicamento	**Dosis oral**
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INRT)	
Abacavir (ABC)	300 mg c/12 h o 600 mg/24 h
Didanosina (ddI)	250 mg/24 h (< 60 kg) o 400 mg/24 h (> 60 kg)
Emtricitabina (FTC)	200 mg/día
Lamivudina (3TC)	150 mg c/12 h o 300 mg24 h

Zidovudina (AZT)	300 mg c/12 h
Inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa (INtRT)	
Tenofovir (TDF)	300 mg/día
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNRT)	
Efavirenz (EFV)	600 mg/día (antes de dormir)
Etravirina (ETV)	200 mg c/12 h
Nevirapina (NVP)	200 mg c/12 h2
Inhibidores de la proteasa (IP)	
Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)	400/100 mg c/12 h3
Atazanavir (ATV)/RTV	300 mg/día + RTV 100 mg/día
Saquinavir (SQV)/RTV	1000 mg c/12 h + RTV 100 mg c/12 h 800 mg + 100 mg/día
Darunavir (DRV)/RTV	600 mg + 100 mgc/12 h (en pacientes con exposición previa a IP)

Fuente: OMS. *Guía clínica coinfección guía Clínica Tb-VIH*. 2021.

Los pacientes con TB +VIH con inmunosupresión grave (CD4 < 50/mm3) dará inicio del tratamiento TAR, luego de las dos semanas del tratamiento anti-TB.[118]

Todos los pacientes infectados por el VIH deben recibir terapia antirretroviral, si no se toman, el sistema inmunitario del paciente se debilitará, evolucionará a sida con el tiempo y desarrollará: pérdida de peso progresiva (síndrome de desgaste), lesiones pulmonares, como neumonía, sarcoma de Kaposi y linfoma. Los pacientes iniciaron el TAR independientemente del recuento de CD4.[118]

Las complicaciones son raras en pacientes con VIH en hospitales de referencia en Colombia, pero en casos complejos se pueden observar interacciones medicamentosas tóxicas y enfermedades concomitantes. Algunos pacientes con TB/VIH desarrollan complicaciones neurológicas como meningitis y encefalitis.[119]

Cabe mencionar las complicaciones de esta coinfección durante el embarazo, ya que estos autores pudieron identificar la TB y la infección por VIH en el embarazo asociadas con efectos adversos para la madre y el feto durante este período, lo que también constituye un problema de salud pública.[119]

Según los CDC y la OMS, la coinfección VIH/TB debe superarse en 2022 a través de estrategias preventivas. Para la tuberculosis, los países deben implementar programas de protección respiratoria y capacitar a los trabajadores de la salud en protección respiratoria. Además, los pacientes deben entender su importancia. Higiene respiratoria y de manos, importancia de protegerse con el antebrazo al toser, uso de mascarillas, ventilación de ambientes cerrados, evitar condiciones de hacinamiento, prácticas adecuadas de alimentación y acceso a los servicios. Salud, diagnóstico y tratamiento oportuno, con énfasis en el tratamiento preventivo de la infección latente.[120]

Con respecto al VIH/sida, la OMS y la OPS se han fijado las mismas metas que la tuberculosis, abordando los principales factores de riesgo asociados a la enfermedad a través de programas enfocados en medidas oportunas de prevención, diagnóstico y tratamiento para erradicar la enfermedad.[120]

Vacunas Bacille Calmette-Guerin y Gaylin (BCG) para recién nacidos. Debe realizarse 24 horas después del nacimiento y previene las formas más mortales de tuberculosis infantil, como la tuberculosis meníngea y miliar en niños menores de cinco años. No se recomienda el tratamiento antituberculoso para la adenitis pos-BCG, y no se recomienda la revacunación sin cicatriz.[118,119]

Como medida de control ambiental es recomienda la constante ventilación y la entrada de luz natural en los ambientes.

Como medida preventiva de control de contactos en menores de cinco años que haya estado en contacto con una persona TB positivo deberán ser evaluados, así como mayores de cinco años se recomienda realizar anamnesis completa y examen físico integral a toda persona que haya estado en contacto con un afectado de TB para descartar TBP o extrapulmonar activa. [120]

En pacientes con infección latente, una prueba de tuberculina de menos de 5 ml en pacientes VIH+ es efectiva para TB, y en pacientes sin VIH, una prueba de tuberculina mayor de 10 ml es positiva para TB. Se recomienda el tratamiento profiláctico para todos los individuos infectados y no infectados por el VIH que han tenido múltiples exposiciones diarias de más de cinco horas a un paciente con TB positivo.[120]

Rifapentina (basada en el peso) por vía oral (PO) una vez a la semana más isoniazida 15 mg/kg PO una vez a la semana (máximo 900 mg), más piridoxina 50 mg PO una vez a la semana durante 12 semanas. Una de las opciones preferidas es la LTBI.[116]

Isoniazida 300 mg PO diarios, más rifampicina 600 mg PO diarios, más piridoxina 25-50 mg PO diarios durante tres meses también es el régimen preferido para el tratamiento de LTBI en pacientes infectados por VIH.[116]

Isoniacida por siete días de la semana durante nueve meses como terapia preventiva en la siguiente dosis: adultos: 5 mg/kg/día (máximo 300 mg al día); niños menores de 5 años: 10 mg/kg/día (máximo 300 mg al día). [116]

En 2015, las Naciones Unidas implementaron el Plan Estratégico 2030 como un llamado universal para acabar con la pobreza, proteger el planeta y garantizar la paz y la prosperidad para todos en el 2030. Tiene varios objetivos fundamentales, uno de los cuales es enfocarse en los niveles de salud y bienestar, promoviendo aumentos en la esperanza de vida y reducciones en ciertas causas de muerte en todas las edades y etapas del ser humano; y el acceso a una mejor calidad de vida, agua purificada, saneamiento, etc. Uno de los objetivos más relevantes es poner fin a la epidemia de sida para el 2030. Tuberculosis, malaria y enfermedades tropicales desatendidas y lucha contra la hepatitis, enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades infecciosas.[128]

La falta de conocimiento sobre la TBC en personas vulnerables como los pacientes con VIH conlleva que adopten conductas de riesgo, ya que desconocen hábitos insalubres que deben cambiar en su vida, que el tratamiento retroviral sea eficaz y que su situación de salud se complique aún más al contraer otra enfermedad que va a debilitarlos en su sistema inmune. Esto se remite a tomar malas decisiones sobre el tipo de autocuidado que deben tener en casa.[128]

Según la OMS, los pacientes con VIH tienen cincuenta veces más probabilidades de contraer TBC a lo largo de su vida.[129]

El vínculo entre el VIH/sida y la TB es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional, más concentrado en el desconocimiento de estas enfermedades mortales, en grupos

de bajos recursos, en hombres, en homosexuales, y en etapas que se dan principalmente en gente joven. Por ello, es muy importante cómo el centro médico gestiona esta información y la comunica a los pacientes y familiares. Además, la falta de conciencia sobre los problemas de salud es una amenaza real, lo que lleva a un aumento del 7 % al 10 % en el riesgo de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH cada año. La enfermedad provoca un aumento de la carga viral y una disminución de CD4, lo que lleva a la etapa de sida y por lo tanto a tener más probabilidades de morir.[129]

Si bien atienden programas de control de enfermedades de transmisión sexual, no se enfocan en capacitar adecuadamente en enfermedades oportunistas a las personas que viven con VIH, lo que genera abandono de tratamientos, estilos de vida saludables y susceptibilidad al sida. Si bien es cierto que existen sesiones educativas realizadas por personal sanitario en los citados servicios, deberían existir sesiones educativas con controles de valoración antes y después. Además, los pacientes todavía tienen muchas preguntas y problemas con la información proporcionada ya que no se mantiene el control de la retroalimentación.[128,129]

Por esta razón, el foco está en el interior de la fuerza de trabajo en salud, donde los profesionales de enfermería son reconocidos como facilitadores para la prevención de enfermedades infecciosas, adecuadamente evaluados de manera clara, concisa y segura en la promoción de currículos educativos para garantizar que la población pertenece a informar y reducir el riesgo de contagio, así como reducir la prevalencia y mortalidad de estas infecciones.[129]

CONCLUSIONES

La tuberculosis es una enfermedad crónica y progresiva, transmitida a través del aire en pacientes infectados o no infectados por el VIH; sin embargo, esta patología es un sello distintivo del sida y los pacientes tienen más probabilidades de tener en esta etapa su forma de tuberculosis. Hay complicaciones, la incidencia de la coinfección TB y VIH/sida es alta a nivel mundial, oscilando entre el 14 % y el 40 %.

La presentación clínica predominante en pacientes coinfectados con TB y VIH/sida es la forma agresiva, con factores de riesgo de multirresistencia a los antifúngicos. La pandemia de la enfermedad COVID-19 ha provocado retrocesos en el control de esta coinfección debido al difícil acceso a los sistemas de salud.

Las personas coinfectadas o no infectadas se diagnostican de manera diferente porque la presentación clínica de los pacientes coinfectados puede variar. El diagnóstico bacteriológico por cultivo se considera el estándar de oro para los pacientes infectados o no infectados por el VIH/sida. En los pacientes coinfectados, el riesgo de desarrollar resistencia a los antifúngicos es alto, y se recomiendan como métodos de diagnóstico inicial técnicas moleculares como XPERT, que proporcionan un diagnóstico bacteriológico rápido y permiten conocer las respuestas a la rifampicina y las isoflavonas. Sensibilidad a la hidracina. Para el tratamiento de la coinfección TB/VIH, se debe utilizar los mismos medicamentos en la misma dosis y duración.

RECOMENDACIONES

Debido a la alta incidencia de infección por tuberculosis en nuestro medio y al aumento de pacientes con diagnóstico de VIH/sida es de gran importancia generar conocimiento en la población en general, por medio de redes sociales, ya que estas han cobrado fuerza significativa en los últimos tiempos, con el fin de lograr un mayor número de cobertura de personas que puedan tener información detallada y comprensible de dichas patologías, que puedan conocer del curso clínico de la enfermedad y de la progresión de la infección por VIH a síndrome de inmunodeficiencia adquirida, por medio de la promoción y prevención sobre salud sexual que eviten prácticas de riesgo que puedan predisponer a las personas a contraer el VIH e infectarse con *Mycobacterium tuberculosis*, siendo esta la enfermedad infecciosa mayormente asociada a las personas seropositivas.

Es importante la realización de estudios sobre las técnicas empleadas en función de la condición e historial médico de cada paciente, buscando implementar técnicas que disminuyan las complicaciones y la estancia hospitalaria, según el caso. Distinguir infección de enfermedad es importante, la infección se define como la presencia de *M. tuberculosis* sin hallazgos clínicos o radiológicos y se diagnostica mediante la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) y se diagnostica cuando el paciente presenta signos y síntomas secundarios o radiación En este caso, es posible que el paciente no tenga un resultado positivo en la prueba de PPD debido a una falla inmunitaria secundaria a la infección por VIH.

Todo personal médico sin importar la especialización debe de estar capacitado en el manejo de pacientes con diagnóstico de VIH/tuberculosis y conocer detalladamente la historia natural de la enfermedad, diagnóstico, tratamiento y complicaciones a los que puede conllevar estas enfermedades infecciosas, con la finalidad de promover la promoción y prevención en salud y establecer un tratamiento dirigido a aquellos pacientes que lo requieran.

Es de utilidad la implementación de programas de tamizaje especialmente de VIH en aquellos pacientes que pueden ser potencialmente de riesgo de padecer dicha enfermedad, promoviendo los mismos desde las pequeñas comunidades hasta las grandes instituciones y que toda la población en general pueda tener acceso fácil y gratuito a estas pruebas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farfán-Cano GG, Farfán-Cano SG, Farfán-Cano HR, Silva-Rojas GA, Loor-Parada W, Silva-Rojas K. Aproximación al diagnóstico de infecciones oportunistas pulmonares en adultos con SIDA. InterAm J Med Health [en línea]. Feb 2021 [citado 5 Sept 2022]; 4:e202101009. doi: http://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.169
2. Aldana Solares AM, Orellana Serrano BH, Paiz Mazariegos JA, Boloix Morán LA. Caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes con tuberculosis en el segundo nivel de atención. Estudio transversal y retrospectivo realizado en el distrito Guatemala del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social 2014-2015 [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2017. [citado 5 Septiembre 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10572.pdf
3. Hernández A, Rincón CA, Rubio LF, Jiménez FA. Embolización selectiva en un paciente con hemoptisis secundaria a tuberculosis pulmonar. Acta Med Colomb [en línea]. 2018 [citado 5 Sept 2022]; 43 (1): 45-48. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v43n1/0120-2448-amc-43-01-00045.pdf
4. Medina Santiago, GM. Factores condicionantes para el abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes, Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales. 2016. [tesis de Maestría]. Perú: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2019 [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4541/medina_sgm.pdf?sequence=3&isAllowed=y
5. Giraldo Gallego N, Valencia Acevedo D, Cardona Arias JA. Calidad de vida relacionada con la salud en tuberculosis: Revisión sistemática y metanálisis. Infect [en línea]. 2018 Abr [citado 5 Sept 2022]; 22 (3): 124–30. Disponible en: www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/722
6. Muñoz Sánchez AI, Puerto Guerrero, AH, Pedraza Moreno, LM. Intervención educativa en trabajadores de la salud sobre la captación de sintomáticos respiratorios de tuberculosis. Rev Cuba Salud Pública [en línea]. Mar 2015 [citado 5 Sept 2022]; 41 (1): 46–56. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v41n1/spu05115.pdf
7. Mamani Figueroa PP. Factores asociados al diagnóstico tardío de tuberculosis pulmonar, en los establecimientos de la Dirección regional de Salud-Cusco, 2019. tesis Médico y

Cirujano]. Perú: Universidad Andina del Cusco, Facultad de Ciencias de la Salud; 2019. [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: https://repositorio.uandina.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12557/2344/RESUMEN.pdf?sequence=1&isAllowed=y

8. Macedo Lara, ES. Prevalencia de tuberculosis pulmonar en el centro de salud Tahuantinsuyo Alto, durante el periodo enero 2016 - diciembre 2017. [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Alas Peruanas, Facultad de Medicina Humana; 2018. [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: http://repositorio.uap.edu.pe/bitstream/uap/7194/1/MACEDOLARAESTEBAN_resumen.pdf
9. Guevara Francesa G, Navarro Mora M, González Luna J. Epidemiología de la tuberculosis en el área de salud Pavas Costa Rica Rev electrónica Enfermería actual en Costa Rica [en línea]. Dic 2018 [citado 5 Sept 2022]; 18 (1): 1-18. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/pdf/enfermeria/n35/1409-4568-enfermeria-35-85.pdf
10. Antaurco Espinoza CF, Delgado Ysabel J. Factores asociados a la demora en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en personas sintomáticos respiratorios. [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Privada Norbert Wiener, Facultad de Medicina Humana; 2017. [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1618
11. De la Paz Bermúdez T, Verraquera Corcho D, Millán Marcelo JC, Portela Ramírez D, Jiménez Pérez NA. Manifestaciones clínico radiológicas en pacientes con coinfección tuberculosis pulmonar y VIH/sida. Rev Cubaba Med Gen Integr [en línea]. Sept 2017 [citado 5 Sept 2022]; 33 (3): 310–20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252017000300004%0Ahttp://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/105/149
12. Vásquez Calderón, AC. Conocimiento y actitudes sobre la tuberculosis pulmonar en pacientes y familiares que reciben tratamiento en el Centro de Salud Venezuela de la Ciudad de Machala. [tesis de Licenciatura en Enfermería]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja, Facultad de la Salud Humana; 2018. [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/20660/1/Tesis.pdf
13. León Cabrera P, Pría Barros MC, Perdomo Victoria I, Ramis Andalia R. Aproximación teórica a las desigualdades sociales en la tuberculosis como problema de salud. Rev Cub Salud Pública [en línea]. Abr 2015 [citado 5 Sept 2022]; 41 (3): 532-546. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rcsp/v41n3/spu11315.pdf

14. Vicente Pérez AM. Adherencia al tratamiento de tuberculosis en el adulto mayor en el Hospital II Es Salud - Pucallpa año 2016. [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Nacional de Ucayali, Facultad de Medicina Humana; 2017 [citado 5 sept 2022]. Disponible en: http://www.repositorio.unu.edu.pe/bitstream/handle/UNU/3365/000002288T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. Hernández Rodríguez SM, Rodríguez Oropesa AA, García Pérez RP, Blanco Benítez Y, Albar de la Torre, D, Valle Yanes I. Intervención educativa sobre tuberculosis pulmonar en el Establecimiento Penitenciario Provincial de Ciego de Ávila. Mediciego [en línea]. Nov 2018 [citado 5 Sept 2022]; 24 (4): 18-26. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2018/mdc184d.pdf
16. Piquero Valera ME, Borrego Álvarez LA, Presno Labrador C, Centelles Cabrera M, Zangroniz Piqueiro A. Comportamiento de la tuberculosis distrito de salud 15D01 Ecuador durante el periodo 2005-2014. Rev Cuba Med Gen Integr [en línea]. Jun 2016 [citado 5 Sept 2022]; 32 (2): 224-32. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2016/cmi162i.pdf
17. Garza Velasco R, Ávila de Jesús J, Perea Mejía LM. Tuberculosis pulmonar: la epidemia mundial continúa y la enseñanza de este tema resulta crucial y compleja. Educ Quim [en línea]. Nov 2016 [citado 5 Sept 2022]; 28 (1): 38-43. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v28n1/0187-893X-eq-28-01-00008.pdf
18. Medina Santiago GM. Factores condicionantes para el abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes, Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales 2016. [tesis de Segunda Especialidad]. Perú: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2019 [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/4541%0A
19. Giraldo Gallego N, Valencia Acevedo D, Cardona Arias JA. Calidad de vida relacionada con la salud en tuberculosis: Revisión sistemática y metanálisis. Infect [en línea]. Abr 2018 [citado 5 Sept 2022]; 22 (3): 124-30. Disponible en: www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/722
20. Betancourt Peña J, Muñoz Erazo BE, Hurtado Gutiérrez H. Efecto de la rehabilitación pulmonar en la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con secuelas de tuberculosis. Nova [en línea]. 2017 [citado 5 Sept 2022]; 13 (24): 47-54. Disponible en: www.scielo.org.co/pdf/nova/v13n24/v13n24a05.pdf
21. Quiñónez Blanco MA. Prevención para enfrentar la tuberculosis dirigido a estudiantes del nivel medio del Instituto de Educación Básica INEB, San Miguel Petapa, Guatemala. [tesis

de Licenciatura en Pedagogía]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Humanidades; 2015. [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/EPS/07/07_5793.pdf

22. Florián Montalván, MM. Tiempo de retraso diagnóstico de tuberculosis pulmonar sintomática y factores asociados en pacientes adultos. [tesis de Bachillerato en Medicina]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Medicina; 2016. [citado 5 Sept 2022]. Disponible en: https://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1179
23. Díaz Castrillo, AO, Ramos Molina D, Zarut Cruz, RS; Armas Pérez, L; González Ochoa E. Demora del diagnóstico de tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa en un municipio y hospitales de La Habana. Rev Cubana Med Trop [en línea]. Mar 2015 [citado 5 Sept 2022]; 67 (1): 1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S037507602015000100001&script=sci_arttext&tlng=pttlng=pt
24. Mamani Figueroa PP. Factores asociados al diagnóstico tardío de tuberculosis pulmonar, en los establecimientos de la Dirección regional de Salud-Cusco, 2019 Universidad Andina del Cusco, Perú; [tesis Médico y Cirujano] Perú: Universidad Andina del Cusco, Facultad de Ciencias de la Salud; 2019. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: https://repositorio.uandina.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12557/2344/RESUMEN.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Macedo Lara, ES. Prevalencia de tuberculosis pulmonar en el centro de salud Tahuantinsuyo Alto, durante el periodo enero 2016 - diciembre 2017. [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Alas Peruanas, Facultad de Medicina Humana; 2018. [citado 6 Sept 2022] Disponible en: http://repositorio.uap.edu.pe/bitstream/uap/7194/1/MACEDOLARAESTEBAN_resumen.pdf
26. Guevara Francesa G, Navarro Mora M, González Luna J. Epidemiología de la tuberculosis en el área de salud Pavas, Costa Rica. Rev electrónica Enfermería actual en Costa Rica [en línea]. Ene 2018 [citado 6 Sept 2022]; 18 (1): 1-18. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/pdf/enfermeria/n35/1409-4568-enfermeria-35-85.pdf
27. Antaurco Espinoza CF, Delgado Ysabel J. Factores asociados a la demora en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en personas sintomáticos respiratorios. [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Privada Norbert Wiener, Facultad de Medicina Humana; 2017. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1618

28. De la Paz Bermúdez T, Verraquera Corcho D, Millán Marcelo JC, Portela Ramírez D, Jiménez Pérez NA. Manifestaciones clínico radiológicas en pacientes con coinfección tuberculosis pulmonar y VIH/sida. Rev Cubana Med Gen Integr [en línea]. 2017 [citado 6 Sept 2022]; 33 (3): 310–20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252017000300004%0A http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/105/149
29. Coronado Vilca G, Prieto Falcón MC, Hincapié Baena S. Principales patrones radiológicos en la placa simple de tórax: una visión radiológica y macroscópica. Seram [en línea]. 2014 [citado 6 Sept 2022]; 1 (1): 1-24. Disponible en: https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=123408&ti=410426&si=1419&searchkey=
30. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clínica Española [en línea]. Mar 2016 [citado 6 Sept 2022]; 216 (2): 76-84. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256515002301
31. Serra Valdés MA, Aboy Capote L, Díaz Ordóñez Á. Tuberculosis pulmonar. Presentación de caso. Rev haban cienc méd [en línea]. Nov 2015 [citado 6 Sept 2022]; 14 (6): 806-813. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v14n6/rhcm10615.pdf
32. Carranza Ortega JA, Cera Calderón BD. Prevalencia de tuberculosis multidrogorresistentes en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar por baciloscopia. Estudio realizado en pacientes de los Subcentros de salud aledaños al Hospital León Becerra Camacho de Milagro en el periodo 2016 y 2017. [tesis Médico y Cirujano]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30566
33. Chaparro Dammert LE, Coquis Frisancho E, Salinas Rivas A, Falcón Ruiz M, Castañeda Saldaña E, Cabrera Hipolito S, et al. Tuberculosis pulmonar y ganglionar por Mycobacterium canettii: primer caso reportado en el Perú. Rev Perú Pediatr [en línea]. 2018 [citado 6 Sept 2022]; 70 (1): 27-33. Disponible en: https://www.pediatria.pe/www2/images/RPP/pdfs/201801_REVISTA_SPP_VOL_70_N_01.pdf#page=27
34. Flores Mendieta L, García Calle TC. Nivel de conocimiento y calidad de autocuidado de pacientes del programa del control de Tuberculosis. Esperanza 2015. [tesis Licenciatura en Enfermería]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Enfermería; 2015. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/7697
35. Villalobos Morales, CR, Soberanis López SM, Guzmán Escobar BE. Evaluación de una técnica de PCR en tiempo real para el diagnóstico molecular del complejo Mycobacterium

tuberculosis y su resistencia a la rifampicina. [tesis de Licenciatura en Química Bióloga]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2018. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4215.pdf

36. Arias F, Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir [en línea]. 2016 [citado 6 Sept 2022]; 32 (4): 254-259. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v32n4/art07.pdf
37. Samper S, González-Martin J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por el género Mycobacterium. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea]. Feb 2018 [citado 6 Sept 2022]; 36 (2): 104-11. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X17303695
38. Vallejo P, Rodríguez JC, Searle M, Fraga V. Ensayo Xpert MTB / RIFen el diagnóstico de tuberculosis. Rev Chil Enferms Respir [en línea]. Jun 2015 [citado 6 Sept 2022]; 31 (1): 127–31. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v31n2/art10.pdf
39. Palacios Carrasco P, Rodríguez Porras BY. Factores asociados al abandono del tratamiento de pacientes con tuberculosis en las micro redes de Chiclayo, La Victoria y José Leonardo Ortiz 2014-2016. [tesis de Licenciatura en Enfermería]. Perú: Universidad Señor de Sipán, Facultad de Ciencias de la Salud; 2017. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12802/4201
40. López Solís HF. Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus en pacientes adultos. [tesis de Maestría en Medicina Interna]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2016 [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10089.pdf
41. Carrión Torres O, Cazorla Saravia P, Torres Sales JW, Carreazo NY, De La Cruz Armijo FE. Características del diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin Diabetes Mellitus tipo 2. Rev Perú Med Exp Salud Pública [en línea]. Oct 2015 [citado 6 Sept 2022]; 32 (4): 680-686. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n4/a08v32n4.pdf
42. Cuya Montes RM. Factores de riesgo para recaídas de Tuberculosis pulmonar en pacientes adultos del Policlínico Dan Luis Essalud, enero 2009 – diciembre 2015. [tesis Médico y Cirujano] Perú: Universidad Privada San Juan Bautista, Facultad de Ciencias de la Salud; 2017. [citado 6 Sept 2022]. Disponible en: http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/733
43. Moreno R, López R, Tenorio A, Victoria J, Volz A, Cruz O, et al. Actividades hospitalarias de control de la tuberculosis en cinco ciudades de América Latina. Rev Panam salud

pública [en línea]. Abr 2018 [citado 6 Sept 2022]; 41 (1): 1-8. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/rpsp/2017.v41/e95/%0A

44. Ortega M, Almela M, Soriano A, Marco F, Martínez JA, Muñoz A, et al. Bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected adult patients: epidemiology and risk factors for mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [en línea]. Mayo 2008 [citado 6 Sept 2022]; 27 (10): 969-976. doi: https://doi.org/10.1007/s10096-008-0531-5
45. Yehia B, Fleishman JA, Wilson L, Hicks PL, Gborkorquellie TT, Gebo KA. Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV Medicine. [en línea]. Mar 2011 [citado 6 Sept 2022]; 12 (9): 535-543. doi: https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00919.x
46. Arthur G, Nduba VN, Kariuki SM, Kimari J, Bhatt SM, Gilks CF. Trends in bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected adults admitted to a hospital in Nairobi, Kenya, during the last decade. Clin Infect [en línea]. Jul 2001 [citado 6 Sept 2022]; 33: 248-256. doi: https://doi.org/10.1086/321820
47. Petrosillo N, Viale P, Nicastri E, Arici C, Bombana E, Casella A, et al. Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. Clin Infect Dis [en línea]. Mar 2002 [citado 6 Sept 2022]; 34 (1): 677-685. doi: https://doi.org/10.1086/338813
48. Prescott JF. Rhodococcus equi: an animal and human pathogen. Clin Microbiol Rev. [en línea]. Ene 1991 [citado 7 Sept 2022]; 4 (1): 20-34. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.4.1.20
49. Pascual A. Hemocultivos y líquido cefalorraquídeo. Enferm Infecc Microbiol Clin. [en línea]. Mayo 2003 [citado 7 Sept 2022]; 21 (2): 37-43. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-174344
50. Varma JK, McCarthy KD, Tasaneeyapan T, Monkongdee P, Kimerling ME, Buntheoun E, et al. Bloodstream Infections among HIV-Infected Outpatients, Southeast Asia. Emerg Infect Dis [en línea]. Oct 2010 [citado 7 Sept 2022]; 16 (10): 1569-1575. doi:10.3201/eid1610.091686
51. Srifuengfung S, Chokephaibulkit T, Yungyuen T, Tribuddharat C. Bacteremia and antimicrobial susceptibilities in HIV-infected patients at Siriraj Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health [en línea]. Mar 2005 [citado 7 Sept 2022]; 36 (2): 347-351. Disponible en: https://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2005_36_2/10-3406.pdf
52. Miranda Gómez O, Fariñas Reinoso AT, Coutín Marie G, Nápoles Pérez M, Lara Fernández H, Lago Alfonso T. Comportamiento de la epidemia de VIH Cuba. Rev Méd

Electrón [en línea]. 2012 [citado 7 Sept 2022]; 34 (1): 7-24. Disponible en: http://www.revmatanzas.sld.cu/revistamedica/ano2012/vol12012/tema02.htm

53. Afessa B, Morales I, Weaver B. Bacteremia in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: A prospective, cohort study. BMC Infect Dis [en línea]. 2001 [citado 7 Sept 2022]; 1:13. Disponible en: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1471-2334-1-13.pdf
54. Kiertiburanakul S, Watcharatipagorn S, Chongtrakool P, Santanirand P. Epidemiology of Bloodstream Infections and Predictive Factors of Mortality among HIV-Infected Adult Patients in Thailand in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Jpn J Infect Dis [en línea]. 2012 [citado 7 Sept 2022]; 65: 28-32. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/65/1/65_65.28/_pdf/-char/ja
55. Meynard J, Guiguet M, FonquernieL, Lefebvre B, Lalande V, Honore I, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the occurrence of bacteraemia in HIV-infected patients and their epidemiologic characteristics. HIV Medicine [en línea]. Abr 2003 [citado 7 Sept 2022]; 4 (2): 127-32. doi: https://doi.org/10.1046/j.1468-1293.2003.00146.x
56. French MA, Keane NM, McKinnon EJ, Phung S, Price P. Susceptibility to opportunistic infections in HIV-infected patients with increased CD4 T-cell counts on antiretroviral therapy may be predicted by markers of dysfunctional effector memory CD4 T cells and B cells. HIV Med. [en línea]. Abr 2007 [citado 7 Sept 2022]; 8 (3): 148-55. doi: https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2007.00445.x
57. Ocaña Carrizo AV, Rocchi M, Gasparotto A, Conrero I, Navarro M, Factorovich S, et al. Bacteriemia por enterobacterias en adultos en un hospital universitario: análisis de cinco años. Rev Argent Microbiol. [en línea]. Mar 2007 [citado 7 Sept 2022]; 39(1): 38-43. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/pdf/ram/v39n1/v39n1a10.pdf
58. Mootsikapun P. Bacteremia in adult patients with acquired immunodeficiency syndrome in the northeast of Thailand. Int J Infect Dis [en línea]. Mar 2007 [citado 7 Sept 2022]; 11(3): 226-31. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.02.010
59. Shanthachol T Nilgate S Suankratay C. A comparative study to determine the recovery rate of microorganisms of bloodstream infections: two versus three blood culture specimens. J Med Assoc Thai [en línea]. Ago 2012 [citado 7 Sept 2022]; 95 (8): 1053-1058. Disponible en: https://www.thaiscience.info/Journals/Article/JMAT/10971747.pdf
60. Jung Y, Lee MJ, Sin HY, Kim NH, Hwang JH, Park J, et al. Differences in characteristics between healthcare-associated and community-acquired infection in community-onset Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in Korea. BMC Infect Dis [en línea]. Oct 2012

[citado 7 Sept 2022]; 12:239. Disponible en: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1471-2334-12-239.pdf

61. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. Infection [en línea]. Jun 2003; [citado 7 Sept 2022]; 31 (3): 155-161. doi: https://doi.org/10.1007/s15010-003-3113-6
62. Ntusi NB, Badri M, Khalfey H, Whitelaw A, Oliver S, Piercy J, et al. ICU associated Acinetobacter baumannii colonisation/infection in a high HIV-prevalence resourcepoor setting. PLoS One [en línea]. Dic 2012 [citado 7 Sept 2022]; 7 (12): e52452. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052452
63. De la Torre Lima J, Del Arco Jiménez A, Prada Pardal J, Aguilar García J. Síndrome de reconstitución inmune en pacientes con infección VIH. Estudio prospectivo de una serie de casos. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea]. Oct 2006 [citado 7 Sept 2022]; 24 (8): 536-537. doi: 10.1157/13092477
64. Fernández Martínez R, Arenas R. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Una revisión para entenderlo. Med Cutan Iber Lat Am [en línea]. 2008 [citado 7 Sept 2022]; 36 (3), 113-119. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2008/mc083b.pdf
65. Haddow L, Colenbunders, R, Meintjes, G, Lawn S, Elliott J, Manabe Y, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. Lancet Infect Dis [en línea]. Nov 2010 [citado 7 Sept 2022]; 10 (11), 791-802. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70170-5
66. Hidrón A, González, A. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. Infectio [en línea]. Dic 2012 [citado 10 Sept 2022]; 16 (3): 51-58. doi: https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70027-9
67. Pinto Valdivia ME, Iglesias Quilca D, Corigliano Carrillo S, Maguiña Vargas C, Echevarria Zarate J, Villena Chavez J, et al. Enfermedad de Graves: Presentación tardía de síndrome de reconstitución inmune en VIH/SIDA: Reporte de casos y revisión de la literatura. Rev Med Hered [en línea]. Dic 2007 [citado 10 Sept 2022]; 18 (4), 218-221. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v18n4/v18n4cc2.pdf
68. Ravimohan S, Temuhla N, Steenhoff A, Letlhogile R, Nfanyana K, Bellamy S, et al. Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflamatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antirretroviral therapy: a prospective

observational cohort study. Lancet Infect Dis [en línea]. Feb 2015 [citado 10 Sept 2022]; 15 (4), 429-38. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70008-3

69. Quian J, Gutiérrez S, González, V. Síndrome de reconstitución inmune relacionado con meningitis por Cryptococco en una adolescente infectada con el virus de inmunodeficiencia humana. Rev Méd Urug [en línea]. Dic 2012 [citado 10 Sept 2022]; 28 (3), 215-220. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v28n3/v28n3a09.pdf
70. Ramírez Moya A, Bartolo Cuba L, García Tello, A. Aguilar Urbina W. Foliculitis eosinofílica asociada a infección por VIH como manifestación del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. PIEL (BARC) [en línea]. 2014 [citado 10 Sept 2022]; 29 (2), 119-127. doi: 10.1016/j.piel.2013.06.016
71. Reyes A, Bouza Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea]. Feb 2010 [citado 10 Sept 2022]; 28 (2), 110-121. doi: https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.007
72. Rico MF, Asensio P, Pavón G, Scasso M, Brusco J, Martínez Chabbert P, et al. Histoplasmosis diseminada. Arch. Argent. Dermatol [en línea]. 2010 [citado 10 Sept 2022] 60 (3), 105-110. Recuperado de: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-648066
73. Jorge Ripper C, Pelazas R, González Pérez J, Santolaria, F. Síndrome de reconstitución inmune en un caso de tuberculosis diseminada, tras retirada del tratamiento con Adalimumab. Revista Clínica Española [en línea]. Abr 2012 [citado 10 Sept 2022]; 212 (4): 219-221. doi: http//10.1016/j.rce.2011.07.024
74. Asad H, Collins IJ, Goodall RL, Crichton S, Hill T, Doerholt K, et al. Mortality and AIDS-defining events among young people following transition from paediatric to adult HIV care in the UK. HIV Med [en línea]. May 2021 [citado 7 Oct 2022]; 22 (8): 631-40. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939876/
75. Singh N, Perfect J. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. Lancet Infect Dis [en línea]. Mayo 2007 [citado 7 Oct 2022]; 22 (8): 395-401. doi: https://doi.org/10.1111/hiv.13096
76. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active anti-retroviral therapy. HIV Med [en línea]. Dic 2001 [citado 7 Oct 2022]; 1 (2): 107-115. doi: https://doi.org/10.1046/j.1468-1293.2000.00012.x
77. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Indian J Med Res [en línea]. Dic 2011 [citado 7 Oct 2022]; 134 (6): 866-877. doi:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284095/#:~:text=10.4103/0971%2D5916.92632

78. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine (Baltimore) [en línea]. May 2002 [citado Oct 7 2022]; 81 (3): 213-227. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2002/05000/Response_to_immunization_with_recall_and.00005.aspx
79. Bosamiya SS. The immune reconstitution inflammatory syndrome. Indian J Dermatol [en línea]. Oct 2011 [citado 7 Oct 2022]; 56 (5): 476-479. doi: 10.4103/0019-5154.87114
80. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. Lancet Infect Dis [en línea]. Jun 2007 [citado 7 Oct 2022]; 7 (6): 395-401. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70085-3
81. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. Allograft loss in renal transplant recipients with cryptococcus neoformans associated immune reconstitution syndrome. Transplantation [en línea]. Oct 2005 [citado 7 Oct 2022]; 80 (8): 1131-1133. doi: 10.1097/01.tp.0000180530.17683.02
82. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al., An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients. Clin Infect Dis [en línea]. Jun 2005 [citado 7 Oct 2022]; 40 (12): 1756-1761. doi: https://doi.org/10.1086/430606
83. Antinori S, Corbellino M, Necchi A, Corradini P, Vismara C, Montefusco V, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Aspergillus terreus pulmonary infection in an autologous stem cell transplant recipient. Transpl Infect Dis [en línea]. Ene 2010 [citado 7 Oct 2022]; 12 (1): 64-68. doi: https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00460.x
84. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Grazziutti M, Woods G, Rahman M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. Cancer [en línea]. Jun 2007 [citado 7 Oct 2022]; 110 (1): 112-120. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.22738
85. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. J Acquir Immune Defic Syndr [en línea]. Dic 2007 [citado 7 Oct 2022]; 46 (4): 456-462. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181594c8c
86. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook, PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort.

Clin Infect Dis [en línea]. Feb 2006 [citado 7 Oct 2022]; 42 (3): 418-427. doi: https://doi.org/10.1086/499356

87. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. PLoS One [en línea]. Jul 2010 [citado 8 Oct 2022]; 5 (7): e11416. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011416
88. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [en línea]. Abr 2010 [citado 8 Oct 2022]; 10 (4): 251-261. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70026-8
89. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. AIDS [en línea]. Mar 2008 [citado 8 Oct 2022]; 22 (5): 601-610. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f4a607
90. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. AIDS [en línea]. Mar 2012 [citado 8 Oct 2022]; 26 (6): 721-730. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283511e91
91. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS [en línea]. Ago 2004 [citado 8 Oct 2022]; 18 (12): 1615-1627. doi: 10.1097/01.aids.0000131375.21070.06
92. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis [en línea]. Jun 2006 [citado 8 Oct 2022]; 42 (11): 1639-1646. doi: 10.1086/503903
93. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryp tococcal meningitis: a prospective cohort study. PLoS Med [en línea]. Dic 2010 [citado 8 Oct 2022]; 7 (12): e1000384. doi: 10.1371/journal.pmed.1000384
94. Tadokera R, Meintjes G, Skolimowska KH, Wilkinson KA, Matthews K, Seldon R, et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. Eur Respir J [en línea]. 2011 [citado 8 Oct 2022]; 37: 1248-1259. doi: 10.1183/09031936.00091010
95. Seddiki N, Sasson SC, Santner-Nanan B, Munier M, Van Bockel D, Ip S, et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell

responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. Eur J Immunol [en línea]. Ene 2009 [citado 8 Oct 2022]; 39 (2): 391-403. doi: https://doi.org/10.1002/eji.200838630

96. Haddow LJ, Dibben O, Moosa MY, Borrow P, Easterbrook PJ. Circulating inflammatory biomarkers can predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS [en línea]. Jun 2011 [citado 8 Oct 2022]; 25 (9): 1163-1174. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283477d67
97. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. J Infect Dis [en línea]. Sept 2010 [citado 8 Oct 2022]; 202 (6): 962-970. doi: https://doi.org/10.1086/655785
98. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. J Acquir Immune Defic Syndr [en línea]. Jun 2009 [citado 8 Oct 2022]; 51 (2): 130-134. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e
99. Sun HY, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis [en línea]. Ago 2009 [citado 8 Oct 2022]; 22 (4): 394-402. doi: 10.1097/QCO.0b013e32832d7aff
100. Sun HY, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. Clin Infect Dis [en línea]. Jul 2011 [citado 8 Oct 2022]; 53 (2): 168-176. doi: https://doi.org/10.1093/cid/cir276
101. Perfect JR. The impact of the host on fungal infections. Am J Med [en línea]. Ene 2012 [citado 8 Oct 2022]; 125 (1): S39-S51. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.010
102. Antonelli LR, Mahnke Y, Hodge JN, Porter BO, Barber DL, DerSimonian R, et al. Elevated frequencies of highly activated CD4+ T cells in HIV+ patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome. Blood [en línea]. Nov 2011 [citado 8 Oct 2022]; 116 (19): 3818-3827. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-285080
103. Worsley CM, Suchard MS, Stevens WS, Van Rie A, Murdoch DM. Multi-analyte profiling of ten cytokines in South African HIV-infected patients with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). AIDS Res Ther [en línea]. 2010 [citado 8 Oct 2022]; 7: 36. Disponible en: https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1742-6405-7-36.pdf
104. French MA. The immunopathogenesis of mycobacterial immune restoration disease. Lancet Infect Dis [en línea]. Ago 2006 [citado 8 Oct 2022]; 6 (8): 461-462. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70530-8

105. Price P, Witt C, De Santis D, French MA. Killer immunoglobulin-like receptor genotype may distinguish immunodeficient HIV-infected patients resistant to immune restoration diseases associated with herpes virus infections. J Acquir Immune Defic Syndr [en línea]. Ago 2007 [citado 8 Oct 2022]; 45 (3): 359-361. doi: 10.1097/QAI.0b013e31805b82a1
106. Blanco JL, García ME. Immune response to fungal infections. Vet Immunol Immunopathol [en línea]. Sept 2008 [citado 9 Oct 2022]; 125 (1-2): 47-70. doi: https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.04.020
107. Price P, Keane NM, Stone SF, Cheong KY, French MA. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. Hum Immunol [en línea]. Feb 2001 [citado 9 Oct 2022]; 62 (2), 157-164. doi: https://doi.org/10.1016/S0198-8859(00)00239-1
108. Price P, Morahan G, Huang D, Stone E, Cheong KY, Castley A, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. AIDS [en línea]. Oct 2002 [citado 9 Oct 2022]; 16 (15): 2043-2047. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2002/10180/polymorphisms_in_cytokine_genes_define.9.aspx
109. Houben, RM. y Dodd, PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med [en línea]. Oct 2016 [citado 9 Oct 2022]; 13 (10): e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152
110. Gómez Ayala, AE. Tuberculosis. Abordaje farmacoterapéutico. OFFARM [en línea]. Nov 2007 [citado 9 Oct 2022]; 26 (10): 88-94. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13112894
111. García Ramos MR, Túñez Bastida V, Pérez del Molino Bernal, ML, Lado Lado, FL. Aspectos actuales del tratamiento de la tuberculosis. Med Integral [en línea]. 2002 [citado 9 Oct 2022]; 39 (5): 225-35. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13029948
112. De March Ayuela P, García González A. Nuevos errores en la epidemiología de la tuberculosis en España, especialmente la referida a la infancia. Arch Bronconeumol [en línea]. Mar 1999 [citado 9 Oct 2022]; 35: 136-139. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0300289615302921/first-page-pdf
113. De La Fuente J, Arévalo Barea RA, Díaz W, Torrico de la Fuente, P. Sida y tuberculosis en adolescente varón de 14 años de edad. Rev Med La Paz [en línea]. Oct 2011 [citado 9 Oct 2022]; 17(1), 41-46. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v17n1/v17n1_a08.pdf

114. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior [en línea]. España: AMSE; Sep 2012 [actualizado 16 Oct 2016; citado 9 Oct 2022]. Inf Epidemiológica [aprox. 1 pant.]. Disponible en: https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/204-tuberculosis-epidemiologia-y-situacion-mundial.
115. Asim K, Dutt Y, William W, Stead WW. Epidemiologia y factores del huésped. En: Scholssberg D, editor. Tuberculosis e infecciones por otras bacterias no tuberculosas. 4 ed. México: McGraw Hill, 2000; p. 3-18.
116. Arroyo Rojas L., Sánchez Valdés L, Bonne Carcassés MA, Pérez Pérez HR, Armas Pérez L. Conocimiento y percepción sobre tuberculosis en el municipio Habana Vieja. Revista Cubana de Medicina Tropical [en línea]. Sept 2012 [citado 9 Oct 2022]; 64 (3), 268-278. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v64n3/mtr07312.pdf
117. Arrossi S, Herrero MB, Greco A, Ramos S. Factores predictivos de la no adherencia al tratamiento de la tuberculosis en municipios del Área Metropolitana de Buenos Aires, Argentina. Salud colectiva [en línea]. Nov 2012 [citado 10 Oct 2022]; 8: 65-76. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/scol/v8s1/v8s1a12.pdf
118. Chen J, Iglesias M, Chafloque R, Herrera L, Quiñones Tafur M, Aguilar I, et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. Rev cuerpo méd HNAAA [en línea]. 2013 [citado 10 Oct 2022]; 6(2): 16-19. Recuperado de: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4501083
119. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 4 ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021.
120. Centers for Disease Control and Prevention. Extensively drug-resistant tuberculosis-United States, 1993-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [en línea]. 2007 [citado 10 Oct 2022]; 56 (11): 250-253. Recuperado de: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5611a3.htm
121. Castiblanco C, Llerena C. Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica, año 2006. Infectio [en línea]. Sept 2008 [citado 10 Oct 2022]; 12 (3): 159-173. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n3/v12n3a02.pdf
122. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD y Peloquin CA. Malbsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. N Engl J Med [en línea]. Dic 1992 [citado 10 Oct 2022]; 327 (25):1817-1818. doi: 10.1056/NEJM199212173272514

123. Bermejo M, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar [en línea]. 2007 [citado 10 Oct 2022]; 30 (2): 7-19. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original1.pdf
124. Bates JH. Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. Med Clin North Am [en línea]. Nov 1993 [citado 10 Oct 2022]; 77 (6): 1205-1217. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30188-2
125. Dannenberg AM. Inmune mechanisms in the patogénesis of pulmonary tuberculosis. Rev Infect Dis [en línea]. Abr 1989 [citado 10 Oct 2022]; 11 (2): S369-S378. doi: https://doi.org/10.1093/clinids/11.Supplement_2.S369
126. Corbett E, Watt C. Walker N, Maher D, Williams B, Raviglione M, et al. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med [en línea]. Mayo 2003 [citado 10 Oct 2022]; 163: 1009-1021. doi: https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1009
127. Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, O'brian RF, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med [en línea]. Mayo 1994 [citado 10 Oct 2022]; 149 (5): 1359-1374. doi: https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.5.8173779
128. Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. Salud Pública de México [en línea]. Feb 2010 [citado 10 Oct 2022]; 52 (1), 70-78. Recuperado de: https://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n1/v52n1a10.pdf
129. Comstock, GW. Epidemiology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis [en línea]. 1982 [citado 10 Oct 2022]; 125 (3P2): 8-15. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1982.125.3P2.8?download=true

Anexos

Anexo 1

Tabla 1. Matriz de artículos utilizados

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los estudios revisados	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	202
Artículos utilizados	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	129
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	61
Ensayos clínicos controlados.	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	22
Revisión sistemática de estudios de cohorte	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	19
Estudio individual de cohortes de baja de calidad	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	8
Revisión sistemática de casos y controles. Estudio individual de casos y controles. Serie de	"infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento"	12

casos, estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad		
Literatura gris	“infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico de VIH/sida, detección temprana, conocimientos, actitudes, conductas asociadas, intervenciones farmacológicas, prevención y tratamiento”	7