



FACULTADE DE FARMACIA

Visión comparada del binomio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis

Comparative view of human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis binomial

Carlota Ana Dix Montoya

TRABAJO DE FIN DE GRAO

CURSO ACADÉMICO
2021-2022



Índice

<i>Índice de abreviaturas</i>	5
<i>Resumen/ Palabras clave</i>	7
<i>Abstract/ Key words</i>	8
<i>Introducción</i>	9
<i>Objetivos</i>	11
<i>Material y métodos</i>	13
<i>Resultados</i>	15
Tuberculosis	15
Mecanismo de infección	16
Diagnóstico.....	18
Tratamiento.....	20
Resistencias al tratamiento	23
Prevención.....	24
VIH	24
Mecanismo de infección	25
Fases de la infección.....	26
Diagnóstico.....	27
Tratamiento.....	28
Prevención.....	30
<i>Discusión</i>	31
Epidemiología actual de la TB	32
Epidemiología actual del VIH	33
Efecto del VIH sobre la infección de TB	35
Bases del tratamiento de la coinfección	36
<i>Conclusiones</i>	41
<i>Bibliografía</i>	43

Índice de abreviaturas

ADA: Enzima adenosin desaminasa

ART: Terapia antirretroviral

BAAR: Bacilo ácido-alcohol resistente

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EMB: Etambutol

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*): Cromatografía líquida de alta resolución

IFN-gamma: Interferón gamma

IGRA: Test de detección del interferón gamma en sangre

IL-12: Interleucina 12

INH: Isoniazida

IRIS: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

IR-TB: Tuberculosis resistente a la isoniazida

MDR-TB: Tuberculosis multirresistente

MGIT (*Mycobacteria growth indicator tube*): Tubo indicador del crecimiento de micobacterias

M. tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido

OMS: Organización Mundial de la Salud

PPD: Derivado proteico purificado

Pre-XDR-TB: Tuberculosis pre-extremadamente resistente a fármacos

PT: Prueba de la tuberculina

PZA: Pirazinamida

RENAVE: Red de Vigilancia Epidemiológica

RMP: Rifampicina

RR-TB: Tuberculosis resistente a la rifampicina

SERGAS: Servizo Galego de Saúde

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

TB: Tuberculosis

TB-IRIS: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a tuberculosis

TGFb: Factor de crecimiento transformante beta 1

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa

UNAIDS: Programa conjunto de las naciones unidas sobre el VIH/sida

Vacuna BCG: Vacuna Bacille Calmette-Guérin

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

XDR-TB: Tuberculosis extremadamente resistente

Resumen

La TB y el VIH/SIDA son dos de las enfermedades infecciosas que más muertes han provocado a lo largo de la historia de la humanidad. Al combinarse constituyen un binomio perfecto de morbilidad y mortalidad, ya que una acelera la progresión de la otra.

En las últimas décadas se han desarrollado distintos métodos diagnósticos y fármacos para detectar y tratar estas enfermedades. La terapia de la TB está formada por numerosos fármacos, sin embargo, en los últimos años las micobacterias han adquirido resistencias al tratamiento clásico, lo que ha obligado al desarrollo de nuevos fármacos para poder continuar tratando a los pacientes. En el caso del VIH, el desarrollo del ART ha supuesto un gran avance para hacer frente a la infección. Los pacientes que siguen esta terapia pueden llevar una vida prácticamente normal.

Para tratar la coinfección se utilizan los mismos fármacos combinados que para cada infección por separado, teniendo en cuenta algunos factores al empezar este tratamiento.

En los últimos años los casos de TB han aumentado, especialmente aquellos vinculados al VIH en países en vías de desarrollo. Por ello, es muy importante concienciar a la población sobre el problema e incentivar la prevención y el acceso al tratamiento para todas las personas que lo necesiten.

Palabras clave: tuberculosis, VIH, coinfección, patogénesis, diagnóstico, tratamiento

Abstract

TB and HIV/AIDS are two of the deadliest infectious diseases in human history. Together, they form a perfect combination of mortality and morbidity, as one accelerates the progression of the other.

In the last decades, different diagnostic methods and drugs have been developed to detect and treat these diseases. Therapy of TB consists of many drugs, however, in the last years the mycobacteria have acquired resistance against the classic treatment, which have forced the development of new drugs to be capable to continue treating patients. For HIV, the increasing of ART was very significant to treat the infection. Patients who follow the ART can lead almost normal lives.

The same combined drugs are used to treat the coinfection. We must focus on some factors when starting this treatment.

In recent years, cases of TB have increased, especially those linked to HIV in developing countries. It's therefore very important to raise public awareness of the problem and encourage prevention and access to treatment for all those who need it.

Key words: tuberculosis, HIV, coinfection, pathogenesis, diagnosis, treatment

Introducción

La TB ha sido una de las enfermedades infecciosas que más muertes ha provocado en la historia de la humanidad. En el último año ha sido sólo superada por la COVID-19. Además, es la 13ª causa de muerte a nivel mundial actualmente. Se estima que un cuarto de la población mundial se encuentra infectada por *M. tuberculosis* [1,2].

El patógeno *M. tuberculosis* se originó hace más de 150 millones de años aproximadamente [3]. Existen numerosas evidencias de la presencia de TB en el pasado, por ejemplo, en India y China aparecieron ciertos documentos que describían dolencias similares a las provocadas por la TB hace unos 3.300 años. En la edad media aparecen las primeras evidencias de la TB extrapulmonar, que pasó a ser conocida como escrófula o “el mal de rey”, ya que se creía que las personas infectadas podían sanar después de ser tocadas por un rey. En 1679, Francis Sylvius describió la patogenia y anatomía de la enfermedad por primera vez. El 24 de marzo de 1882, Robert Koch describió públicamente a *M. tuberculosis* por primera vez en la historia, siendo la primera persona que aisló el bacilo [3, 4].

El VIH fue descubierto a principios de los años 80, cuando se publicó un informe en California sobre 5 casos diferentes de jóvenes homosexuales que presentaban una infección por *Pneumocystis carinii*, en la que se observaba un deterioro del sistema inmune sin explicación aparente. Se llegó a pensar que era una enfermedad asociada a la homosexualidad, pero esto fue descartado al observar que algunas personas que se habían hecho una transfusión de sangre o se habían inyectado drogas manifestaban también la enfermedad. La principal teoría sobre el origen del SIDA hace referencia a la transmisión del virus a partir de cepas de virus similares a este en chimpancés. La caza de monos como alimento, o la práctica de inyección de sangre de monos a humanos llevada a cabo en ciertas tribus pudieron ser causas de la transmisión del virus a los humanos. El virus se propagó por África durante varias décadas y a continuación, apareció en otras partes del mundo [5].

Con el paso del tiempo estas enfermedades se han asentado en la sociedad y aunque se han desarrollado tratamientos para cada una de ellas, el binomio que constituyen provocó un aumento de la morbilidad y mortalidad en ambas enfermedades, lo que supone un reto para la ciencia en la búsqueda de nuevos métodos para hacer frente a la coinfección.

Objetivos

Tenemos varios objetivos:

- Hacer un análisis de ambas enfermedades, centrándonos en entender la microbiología y patogenia de cada una de ellas, su diagnóstico, su tratamiento y su prevención.
- Comprender la importancia de la coinfección, basándonos en la epidemiología y situación de los últimos años.
- Analizar el tratamiento y las posibilidades de supervivencia, teniendo en cuenta el alto grado de resistencias de *M. tuberculosis* a los antimicrobianos y la limitación existente en los tratamientos contra el VIH.

Material y métodos

Para la búsqueda bibliográfica utilizamos diferentes plataformas como PubMed, Google-scholar o Medline. Aplicamos diferentes términos o combinaciones de ellos como: tuberculosis (“epidemiology or pathogenesis or diagnosis or treatment or prevention of tuberculosis”), tuberculosis and HIV coinfection, microbiology of infectious diseases, HIV infection, management of TB and HIV coinfection, etc.

La selección principal se basó en publicaciones de los últimos años, centrándonos especialmente en las publicaciones de los últimos 15 años. Dentro de ellas, hemos seleccionado aquellos artículos a los que podíamos acceder de forma libre. Debido a la gran cantidad de información encontrada, hemos escogido los artículos de mayor interés para nuestro tema y aquellos que fueran citados un mayor número de veces. Para estudiar la coinfección, nos hemos centrado en un menor número de artículos de revistas de impacto como *“The Lancet”* o *“The New England Journal of Medicine”*.

También utilizamos libros de texto de microbiología para la búsqueda de información, un ejemplo es el Harrison: manual de Medicina. Para encontrar estos libros en versión electrónica utilizamos la plataforma Pórtico. Además, hemos consultado diversos organismos internacionales y nacionales de renombre como la OMS, el CDC, el RENAVE, el Ministerio de Sanidad, el UNAIDS o el SERGAS, para conocer la situación actual de ambas enfermedades. Cabe destacar el informe anual de la OMS (2021) que nos aportó gran cantidad de información sobre la TB en la actualidad.

Las imágenes de este trabajo fueron recogidas de diferentes fuentes como artículos científicos o informes de organismos destacables, que incluiremos en la bibliografía.

Resultados

En esta parte del trabajo vamos a centrarnos en el estudio de ambas enfermedades por separado para, a continuación, poder entender la coinfección.

Tuberculosis

La TB es una enfermedad infecciosa provocada por patógenos del complejo *M. tuberculosis*, el cual abarca numerosas especies de la familia Mycobacteriaceae.

Las micobacterias presentan una morfología de bacilo característica, son BAAR y tienen un alto contenido de lípidos en su pared celular. Son capaces de sobrevivir en objetos inanimados durante semanas o meses y son más resistentes a desinfectantes, ácidos o álcalis que otras bacterias. Además, resisten la congelación y la desecación [6,7,8,9].

Las especies de este complejo comparten la gran mayoría de las secuencias de su genoma, por lo que se entiende que evolucionaron a partir de un ancestro común. A continuación, mencionamos las principales especies: *M. tuberculosis* es el principal patógeno de la TB en humanos; *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium canettii* son dos especies responsables de ciertas formas de TB presentes en África; *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium caprae* son patógenos que afectan al ganado vacuno y caprino, y que pueden aparecer en humanos; *Mycobacterium pinnipedii* afecta a las focas y puede infectar también a los humanos; *Mycobacterium microti* infecta a roedores y puede causar patologías en humanos inmunocomprometidos; *Mycobacterium orygis*, *Mycobacterium mungi* y *Mycobacterium suricattae* son ejemplos de especies del complejo que no se han detectado en humanos, sino que sólo han aparecido en animales [6,7,8].

En este trabajo nos centraremos en el principal agente causal de la tuberculosis en humanos: *M. tuberculosis*. Se trata de una bacteria intracelular Gram +, no móvil, aeróbica, no formadora de esporas, no productora de toxinas, con forma de bacilo y con un alto contenido en lípidos en su pared celular [7]. Se caracteriza por presentar una capacidad de división lenta, entre 15 y 20 horas, cuando en otros patógenos dura menos de 1 hora [6,7]. Se transmite a través del aire, por inhalación de aerosoles con gotitas de entre 5 y 19 micrómetros que contengan la bacteria. Una transmisión satisfactoria, está relacionada con diferentes factores como la proximidad y duración del contacto con TB activa, la infecciosidad y el entorno, así como la inmunocompetencia del hospedador [10,11,12]. Existen numerosos factores de riesgo

relacionados con la infección por tuberculosis como: las enfermedades coexistentes (VIH), el tabaquismo, la pobreza, la desnutrición, la diabetes o las lesiones fibróticas [1,13].

Mecanismo de infección

M. tuberculosis accede a través de las vías respiratorias a los alvéolos. Allí, es fagocitada por parte de las células de la inmunidad innata (macrófagos o células dendríticas) dando lugar a los fagosomas. Los bacilos bloquean la maduración de los fagosomas, provocando la lisis de los macrófagos. Seguidamente, se propagan a los ganglios linfáticos regionales y se diseminan a través del aparato circulatorio por todo el cuerpo. Las primeras etapas de la enfermedad son asintomáticas e inducen a inmunidad celular y humoral [11].

Tras fagocitar a la bacteria, el macrófago presenta en su superficie antígenos de *M. tuberculosis*. Estos son reconocidos por los linfocitos T CD4 y pueden ocurrir dos situaciones:

- En la mayoría de los casos, los linfocitos T CD4 se diferencian en el fenotipo Th1, el cual puede activar al macrófago a través de la secreción de IFN-gamma, TNF-alfa e IL-12. El macrófago se transforma en una célula epitelioides y forma granulomas¹ en las zonas de infección primaria o diseminación. Estos suelen originarse cuando el sistema inmune aísla sustancias extrañas como, por ejemplo, bacterias que ha sido incapaz de eliminar. Pueden cicatrizar por fibrosis o continuar su evolución. El granuloma permite prevenir la diseminación de la bacteria a zonas extrapulmonares y es la estrategia más eficaz para destruir la bacteria: controla la infección y la enfermedad cursa de forma asintomática, pero también da lugar a la persistencia de la bacteria a largo plazo, pudiendo perdurar décadas o incluso la vida entera en el hospedador. Inicialmente da lugar a una supuesta curación, pero las bacterias pueden reactivarse en circunstancias en las que el sistema inmune se deprime. Si esto ocurre, los granulomas pierden su integridad y los nutrientes y oxígeno vasculares acceden, provocando la ruptura de los granulomas y la liberación de miles de bacterias viables. Tiene entonces lugar una enfermedad tuberculosa secundaria, por reactivación [11,13,14,15,16].

¹ Un granuloma es un agregado de células mieloides infectadas y no infectadas circunscritas en un “manguito” linfocítico, es decir, en una masa de morfología más o menos esférica formada por células inmunes

- En los casos restantes, los linfocitos T CD4 se diferencian en el fenotipo Th2 y liberan TGFb, quedando el macrófago inhabilitado para hacer frente a las micobacterias. Si la inmunidad celular no logra controlar la infección, aparecerán formas de TB con afectación multisistémica [14].

Una vez la bacteria se libera a las vías respiratorias, se cierra el ciclo de vida de *M. tuberculosis* que, a través de aerosoles contaminados puede transmitirse a un nuevo huésped (*Ilustración 1*) [16].

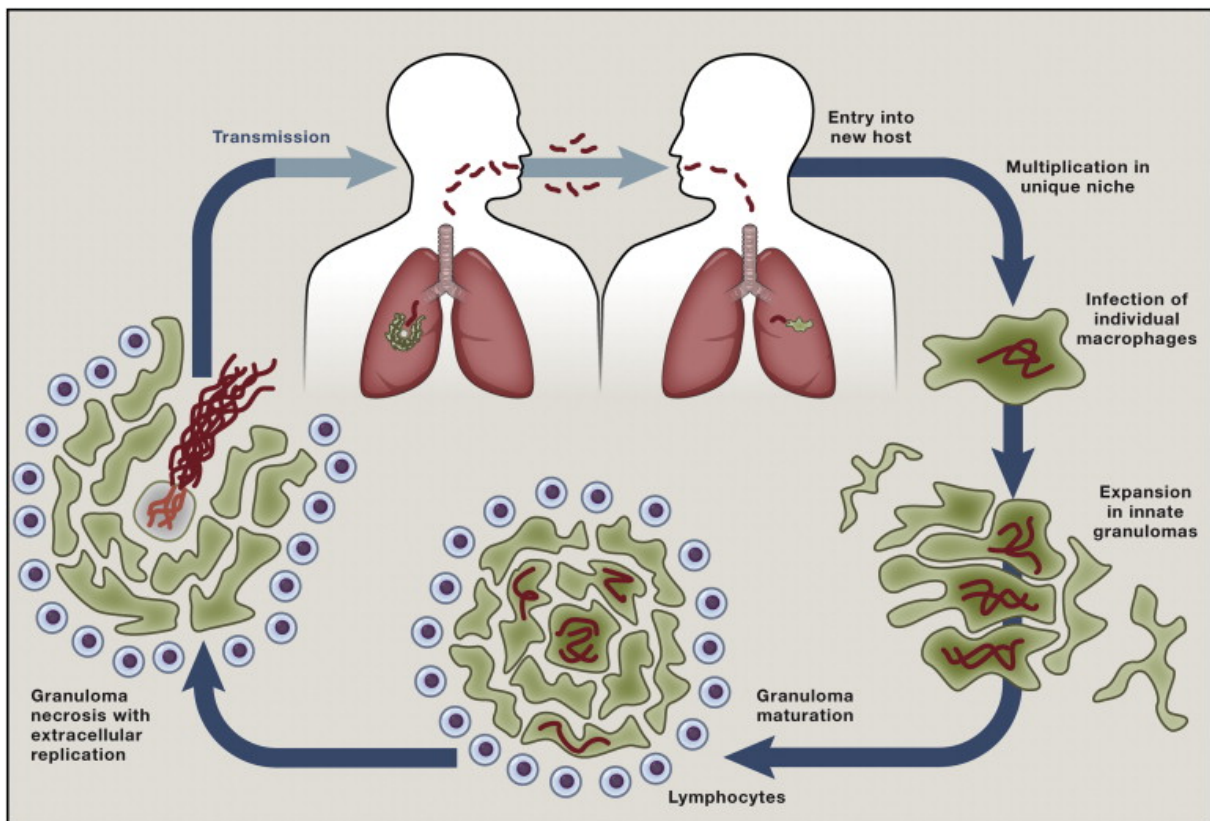


Ilustración 1. Ciclo de vida de M. tuberculosis

La tuberculosis pulmonar puede dividirse en tuberculosis primaria y secundaria. En el caso de la primaria, suele cursar de forma asintomática y curar espontáneamente. Es más frecuente en niños, en los que puede ser sintomática: provocando fiebre, fatiga, “tos perruna” o incluso neumonía. En niños e inmunodeprimidos la enfermedad puede progresar y dar lugar a diseminación hematógica, provocando los casos más graves de tuberculosis primaria, como la meningitis tuberculosa [6,13,14].

Por otra parte, la tuberculosis pulmonar secundaria o post-primaria es debida generalmente a la reactivación de una infección latente. Los síntomas típicos de esta forma son: fiebre diurna, cansancio y debilidad, pérdida de apetito y pérdida de peso, diaforesis o sudoración nocturna, dificultad respiratoria, dolor en el pecho, tos (a veces con moco expectorante), expectoración con sangre y sibilancias [13,17].

La tuberculosis extrapulmonar ocurre de forma menos frecuente y más comúnmente en pacientes que presentan coinfección con VIH. Es el resultado de la diseminación de *M. tuberculosis* por vía hemática y linfática. Las localizaciones más habituales son: ganglios linfáticos, pleuras, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio [13]. Los síntomas son más inespecíficos que en el caso de la tuberculosis pulmonar y, por tanto, suelen ser más difíciles de diagnosticar. Existen factores de riesgo para el desarrollo de TB extrapulmonar como son la edad, el sexo femenino, la coinfección con VIH, comorbilidades como la insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o la inmunodepresión [6].

Diagnóstico

Debemos diferenciar el diagnóstico de TB activa y de TB latente:

- Diagnóstico de TB activa:

Primeramente, ante la sospecha de TB pulmonar, la primera expectoración matutina es la mejor muestra para analizar. Por una parte, existen las técnicas microscópicas y de tinción. Estas son útiles para la detección rápida y económica, pero requieren confirmación mediante cultivo, ya que no presentan una alta especificidad y sensibilidad. Cabe destacar la tinción de Ziehl-Neelsen y la tinción con fluorocromos para la observación mediante microscopía fluorescente. Sin embargo, debemos tener una concentración bastante elevada de bacilos en la muestra (entre 5000 a 10000 bacilos/ml) para que estos sean detectables. Por ello, el cultivo microbiológico en medio sólido es la prueba de referencia, detectando TB a concentraciones menores de 100 bacilos/ml en la muestra y siendo el método más sensible. Como desventaja, la bacteria tarda mucho tiempo en crecer en el medio de cultivo para que podamos detectarla (2-6 semanas) [8]. También se puede cultivar en medios líquidos, siendo un método más sensible y que acorta el tiempo de

incubación con respecto al cultivo en medio sólido. La identificación de las micobacterias se hace a través de la hibridación de ácidos nucleicos o con HPLC [6,8,18].

Los métodos moleculares son una buena alternativa en el diagnóstico, ya que detectan la presencia de *M. tuberculosis* de forma rápida y eficaz. Emplean la PCR como método de referencia. Un inconveniente que presentan es la posible detección de falsos positivos por contaminación en el laboratorio o por detección de ADN de bacilos muertos. Se consideran técnicas complementarias, porque no han conseguido ser tan sensibles como los cultivos. Sin embargo, nos permiten detectar posibles mutaciones en genes y resistencias a fármacos en las bacterias [19]. La amplificación de ácidos nucleicos con GeneXpert MTB/RMP es un tipo especial de PCR que permite detectar el ADN de *M. tuberculosis* y mutaciones relacionadas con la resistencia a RMP (ver apartado de tratamiento) al mismo tiempo y de forma rápida [20]. Esta técnica ha demostrado una sensibilidad y especificidad muy elevada, como la PCR [21,22].

Además, podemos confirmar un diagnóstico de TB a través de las técnicas con rayos X. En un paciente con TB pulmonar se podría observar infiltración alveolar, cavitación, linfadenopatía (ganglios con un tamaño aumentado) o efusión pleural (acumulación de líquido en el espacio pleural) [23].

Por último, en el diagnóstico de la TB extrapulmonar, siempre ha de descartarse primero la TB pulmonar a través de radiología y cultivo de esputo. Asimismo, ha de realizarse la PT o la prueba IGRA. Aunque la prueba sea negativa, puede existir infección extrapulmonar. La dificultad en el diagnóstico de la TB extrapulmonar hace que ciertas pruebas como radiografías, TAC o resonancia magnética sean frecuentemente utilizadas. Las tinciones y el cultivo también se utilizan en este caso. Otra opción es la observación de un corte histológico de un tejido obtenido por biopsia, en el que se podrían observar formas típicas de TB extrapulmonar: granulomas necrotizantes, macrófagos, linfocitos y células de Langerhans. Por último, la detección de la enzima ADA en orina es de utilidad en infecciones extrapulmonares. Se trata de una enzima que producen los monocitos o macrófagos ante inflamación en zonas serosas, como el líquido pleural [19].

- Diagnóstico de TB latente:

El cultivo no se puede utilizar en pacientes con TB latente ya que es necesario que la bacteria se pueda replicar, lo cual sólo ocurre en la enfermedad (cuando el paciente presenta signos y síntomas) [8,14]. Se llevan a cabo pruebas de diagnóstico en pacientes que hayan sido contactos estrechos de un paciente tuberculoso y en aquellos que tengan un mayor riesgo. En caso de dar positivo podrán iniciar una pauta de tratamiento [20]. La primera prueba utilizada a lo largo de la historia fue la PT o prueba de Mantoux. Consiste en la inoculación intradérmica de 5 unidades de tuberculina de PPD en 0,1 ml de solución. Demuestra hipersensibilidad frente a antígenos de *M. tuberculosis* dando lugar a una reacción cutánea, una induración, tras 2 o 3 días. Detecta una respuesta inmune específica (linfocitos Th1) frente al PPD. Se mide el diámetro de la induración para determinar si la prueba es positiva o negativa [6]. Presenta ciertos inconvenientes: no distingue entre enfermedad e infección y puede dar positivo en personas que hayan sido vacunadas por BCG o que estén infectadas por otras bacterias y realmente no presenten TB. Además, puede dar negativo en pacientes inmunodeprimidos o que hayan tenido una infección recientemente [8,19].

Otra forma de detectar TB latente es la prueba IGRA. Presenta ciertas ventajas frente a la PT: distingue los individuos infectados de los individuos que han sido vacunados por BCG y de los infectados por bacterias atípicas. Detecta la producción de interferón gamma por parte de los linfocitos T tras su estimulación con antígenos de TB. Como inconveniente, esta prueba puede dar lugar a falsos negativos en pacientes muy inmunodeprimidos. Además, requiere muestras de sangre y un laboratorio especializado para procesarlas [20].

Tratamiento

Podemos clasificar los fármacos antituberculosos en distintos grupos:

- Antimicrobianos orales de primera línea: RMP, INH, EMB y PZA
- Fármacos inyectables de segunda línea: amikacina, kanamicina, capreomicina y estreptomina (que se considera de primera línea, pero es inyectable)
- Fluoroquinolonas: levofloxacino, moxifloxacino

- Bacteriostáticos orales de segunda línea: etionamida/protionamida, ácido para-aminosalicílico y cicloserina/terizidona
- Fármacos con pocos datos en eficacia o seguridad a largo plazo: bedaquilina, linezolid. [23,24]

Las principales características de los fármacos más utilizados son las siguientes:

- La RMP es uno de los antituberculosos más importantes. Actúa inhibiendo la RNA polimerasa de *M. tuberculosis*, impidiendo la replicación de la bacteria. Tiene un espectro de acción muy amplio. Se trata del único antituberculoso bactericida y esterilizante, mata micobacterias proliferantes y durmientes. Se metaboliza a nivel hepático y se excreta a través de la bilis. Por ello, tiene una baja toxicidad y es seguro. Sin embargo, puede tener ciertas interacciones ya que provoca la inducción de enzimas del hígado como el citocromo P-450. Esto provoca que acelere la metabolización de otros fármacos como los inhibidores de la proteasa del VIH, que pueden perder eficacia al administrarse con RMP [25,26].
- La INH es bacteriostática contra las micobacterias latentes y bactericida contra las micobacterias proliferantes. Interacciona con el metabolismo del NADH, impide la síntesis de ácidos micólicos y destruye la pared celular de los bacilos. Es metabolizada e inactivada a nivel del hígado. Alguno de sus efectos adversos son la hepatitis idiosincrásica o la neuritis periférica en pacientes de riesgo: diabéticos, alcohólicos o desnutridos [26,27].
- La PZA actúa de forma intra- y extracelular contra *M. tuberculosis*. Es bactericida y esterilizante. Se desconoce cuál es su mecanismo exacto de acción, pero actúa a nivel del metabolismo de NAD, de forma parecida a INH. Algunos de sus efectos adversos son inflamación del hígado, elevación de las transaminasas o hiperuricemia [26,28].
- El EMB es bacteriostático intra- y extracelularmente contra bacilos de multiplicación activa. Suele utilizarse en combinación con INH. Impide la síntesis de la pared celular. Algunos de sus efectos secundarios son: neuritis óptica retrobulbar, neuropatía periférica o hepatotoxicidad [26, 29].
- La estreptomycin también se engloba dentro de los fármacos de primera línea. Fue el primer antituberculoso desarrollado y se administra de forma parenteral, por lo que

se utiliza mucho menos. Es bactericida contra patógenos en fase de multiplicación extracelularmente. Presenta resistencias cruzadas con otros aminoglucósidos [26].

- En lo relativo a los antituberculosos de segunda línea destacamos las fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino). Son bactericidas e inhiben la DNA girasa. Dentro de los bacteriostáticos de segunda línea también tenemos la cicloserina o terizidona, protionamida/etionamida y ácido para-aminosalicílico. La primera inhibe la síntesis de peptidoglucanos y es neurotóxica, por lo que sólo se utiliza en casos especiales (MDR-TB o TB atípica). Las tiamidas son parecidas a la INH. Pueden ser bactericidas o bacteriostáticas en función de la concentración que alcancen en el lugar de la infección. Por otra parte, el ácido para-aminosalicílico inhibe la síntesis del ácido fólico. Suele utilizarse en el tratamiento de la lepra, pero también puede ser un antituberculoso [21]. Dentro del grupo de los inyectables de segunda línea, podemos destacar la amikacina ya que los otros no se recomiendan por su toxicidad [14].

La pauta de tratamiento para la tuberculosis tiene una duración de 6 meses, a pesar de que algunos pacientes pueden sanar antes. En la fase de inducción se utilizan cuatro fármacos: INH, RMP, PZA y EMB. En el pasado se utilizaban sólo los 3 primeros, pero debido a la alta tasa de resistencia primaria a INH se suelen utilizar 4. Si al realizar una prueba de antibiograma, se demuestra una sensibilidad a todos los fármacos utilizados en la fase de inducción, podremos eliminar el EMB y continuar con los otros 3 fármacos. Esta fase tiene una duración de 2 meses. A continuación, existe una fase de mantenimiento con una duración de 4 meses que, en algunas ocasiones, se extiende durante más tiempo. En esta fase se utilizan como mínimo INH y RMP [30,31]. Existen situaciones especiales en las que se recomienda una pauta de mantenimiento de 7 meses. Es el caso de pacientes VIH positivos con un recuento de linfocitos T CD4 inferior a 100. Además, en TB extrapulmonar, como en el caso de la afectación del sistema nervioso central, se recomienda una pauta de unos 12 meses de tratamiento [14].

Se ha observado que en algunos pacientes *M. tuberculosis* es secuestrada en ciertos compartimentos como granulomas que son difíciles de penetrar para los antimicrobianos, lo cual puede ser una razón de ineficacia. RMP y PZA penetran al centro del granuloma. Moxifloxacino, por ejemplo, se distribuye más heterogéneamente, sin penetrar en el centro.

Otra causa de ineficacia en el tratamiento son niveles bajos de los medicamentos en plasma, debido a una baja absorción, por ejemplo, al ingerirlos con alimentos [30].

Resistencias al tratamiento

La OMS clasifica las resistencias a los fármacos de la tuberculosis en cinco grupos: resistencia a la isoniazida (IR-TB); resistencia a la rifampicina (RR-TB); resistencia a ambos fármacos o tuberculosis multirresistente (MDR-TB); tuberculosis pre-extremadamente resistente a fármacos (Pre-XDR-TB): en la cual existe resistencia a rifampicina y a cualquier quinolona; tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB): resistente a rifampicina, cualquier quinolona y al menos bedaquilina o linezolid. En estos casos, se debe tratar a los pacientes con fármacos de segunda línea [1]. El tratamiento consiste en la administración en un periodo de entre 9 y 20 meses de fármacos de segunda línea por vía oral, combinado con asesoramiento y monitorización adecuados. Sin embargo, la recomendación de la OMS en 2020 es un periodo de tratamiento de entre 9 y 11 meses para así asegurar el cumplimiento del tratamiento entre los pacientes [2].

Las causas de las resistencias a los antimicrobianos engloban el tratamiento caótico: hasta 1980 muchos países no usaban protocolos para el tratamiento de la TB y no tenían sistemas para apoyar a los pacientes con TB. Además, muchos países no aportaban tratamiento para la TB de forma gratuita. Por otra parte, también influye el efecto amplificado de la terapia de corta duración. Esto quiere decir que una vez que se ha creado la resistencia, el uso repetido de quimioterapia de corta duración incrementa el problema. La transmisión comunitaria es otra causa: la resistencia a los fármacos no se limita a un individuo, sino que se transmite dentro de la población. A nivel de los hospitales y centros de salud la creación de resistencias, al igual que la transmisión de infecciones nosocomiales, es más fácil y rápida [24].

Recientemente han aparecido nuevos fármacos para hacer frente a las resistencias de los antimicrobianos. Cabe destacar la bedaquilina, el delamanid y el pretomanid. La primera tiene una actividad bactericida y esterilizante, actuando en contra de bacilos proliferantes y latentes. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de ATP de las micobacterias. El delamanid y pretomanid inhiben la biosíntesis de ácidos micólicos, impidiendo la síntesis de la pared celular de *M. tuberculosis*. Aún requieren bastante tiempo de estudio para poder conocer su efectividad. Todos ellos deben combinarse con otros anti-

tuberculosos [32,33]. Por último, linezolid se trata de un fármaco con actividad bactericida no tan novedoso como estos últimos, pero también utilizado en la XDR-TB. Se demostró que el uso de linezolid durante al menos 6 meses puede aumentar la efectividad del tratamiento, aunque la toxicidad limita su uso [24].

Prevención

La prevención de la infección se lleva a cabo a través del diagnóstico rápido de los nuevos casos y el tratamiento adecuado de estos. Además, hay que considerar la vacunación con BCG, una vacuna atenuada procedente de una cepa de *Mycobacterium bovis*. Se recomienda en el momento de nacimiento en aquellos países en los que hay una alta prevalencia de TB. Consigue una reducción importante de los casos de TB. No previene la infección, pero reduce la progresión a enfermedad [6].

VIH

El VIH es un virus RNA perteneciente a la familia *Retroviridae* y al género *Lentivirus*. Existen dos tipos en humanos: VIH-1 y VIH-2, que se distinguen entre ellos por la organización de su genoma y las relaciones evolutivas con otros lentivirus. El VIH-1 es el más extendido y el responsable de la mayor parte de los casos [34].

El VIH se transmite por contacto sexual, transfusión de sangre o productos sanguíneos contaminados, intercambio de agujas entre consumidores de drogas inyectables, durante el parto, en la etapa perinatal de la madre al hijo o a través de la leche materna. Además, existe riesgo entre los sanitarios que trabajen con muestras contaminadas con VIH, debido a lesiones accidentales con objetos afilados [13].

Los grupos de población clave engloban trabajadores/as sexuales y clientes, hombres homosexuales, personas que se inyectan drogas y personas transgénero. En el último año supusieron un 65 % de las nuevas infecciones (*Ilustración 2*) [35].

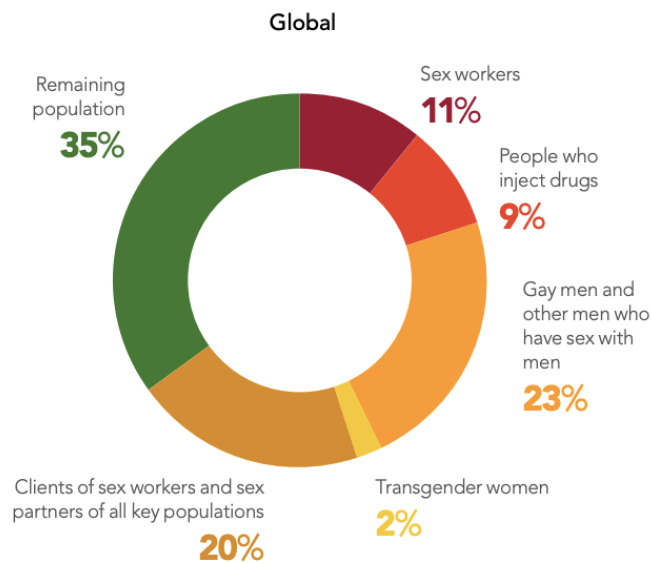


Ilustración 2. Distribución de las nuevas infecciones por VIH dentro de los grupos de población clave en 2021.

Mecanismo de infección

La infección por VIH se caracteriza por una intensa inmunodeficiencia debido a una reducción progresiva del número de los linfocitos T CD4. Estos son la diana celular del virus, que se une a ellos a través de la interacción de la glicoproteína de superficie gp120 del VIH con un receptor del linfocito T CD4. Tras esta interacción se produce la unión de la glicoproteína transmembranal gp41 del virus y un correceptor de quimiocinas de la célula CD4 (CCR5 o CXCR4). Es entonces cuando el virus introduce su material genético en la célula. El RNA del virus es transcrito gracias a la transcriptasa inversa en DNA proviral. A continuación, ocurre la integración del DNA viral en el DNA de la célula hospedadora y se sintetizan nuevos viriones. La enzima proteasa es la encargada de cortar las cadenas de aminoácidos para formar proteínas estructurales y enzimáticas con capacidad infectiva. Por último, la célula libera los nuevos viriones que estarán disponibles para infectar otras células (*Ilustración 3*).

En la mayor parte de las personas infectadas se producen respuestas inmunitarias importantes tras la infección, tanto humorales como celulares, empezando por los linfocitos T CD8 y los anticuerpos producidos por las células B contra el virus. Esto provoca un descenso de la carga viral y la recuperación del número de linfocitos T CD4 en sangre [6,13,36,37].

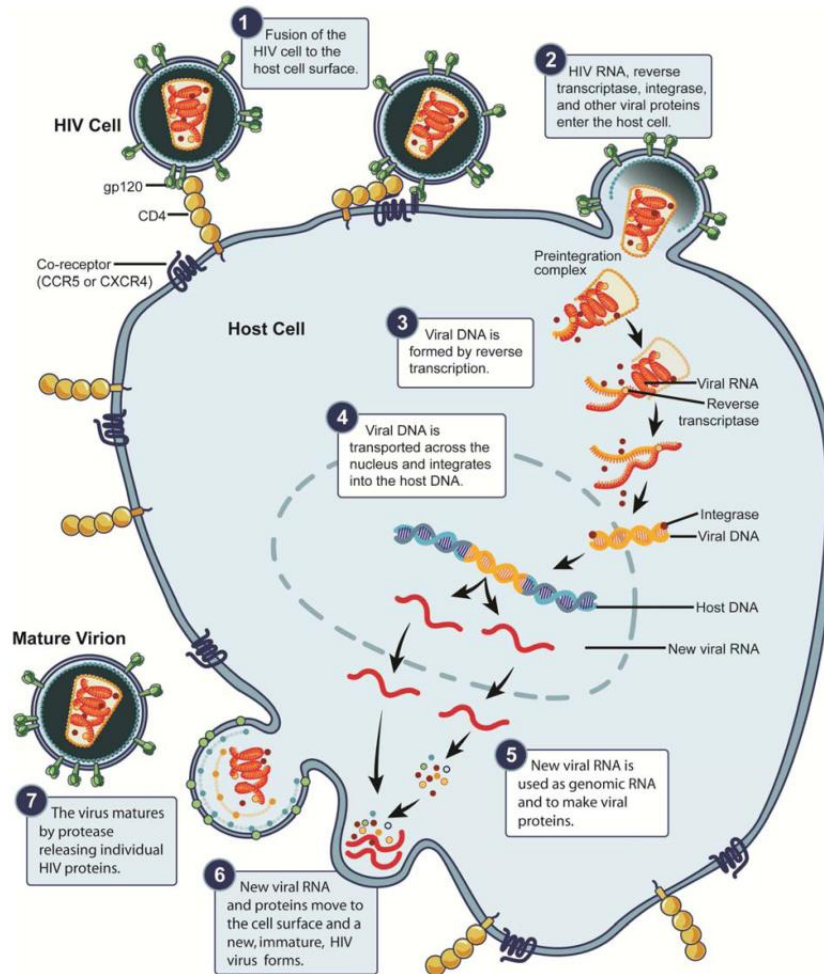


Ilustración 3. Ciclo de vida del VIH [37].

Fases de la infección

La infección por VIH consta de tres fases destacables: la fase aguda, la fase crónica y el SIDA. En la fase aguda, los síntomas suelen aparecer a las dos semanas del contagio y son similares a síntomas gripales. En algunos pacientes esta etapa se asocia con el “síndrome retroviral agudo”, similar a la mononucleosis. Tiene lugar una reducción de los linfocitos T CD4 debido a la rápida proliferación del virus (*Ilustración 4*). En esta fase, las personas infectadas son muy contagiosas. A continuación, debido a la respuesta del sistema inmune, se reduce la carga viral y aumentan los linfocitos T CD4. Sin embargo, no se llega a recuperar una cifra de estos similar a antes de la infección.

La segunda fase es la crónica y asintomática, en la cual el VIH se sigue multiplicando y los niveles de linfocitos T CD4 se van reduciendo progresivamente. El virus sigue pudiendo

transmitirse en esta fase. Sin ART o en pacientes en los que no se ha podido controlar la infección, esta evoluciona a SIDA en menos de 10 años. El SIDA constituye la fase final de la infección por VIH y es una enfermedad muy sintomática, ya que el recuento de linfocitos T CD4 es inferior a 200 células/mm³. Debido a ello, aparecen la mayoría de las infecciones oportunistas (*Candida*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.) y, sin tratamiento, los pacientes acaban falleciendo [13, 38].

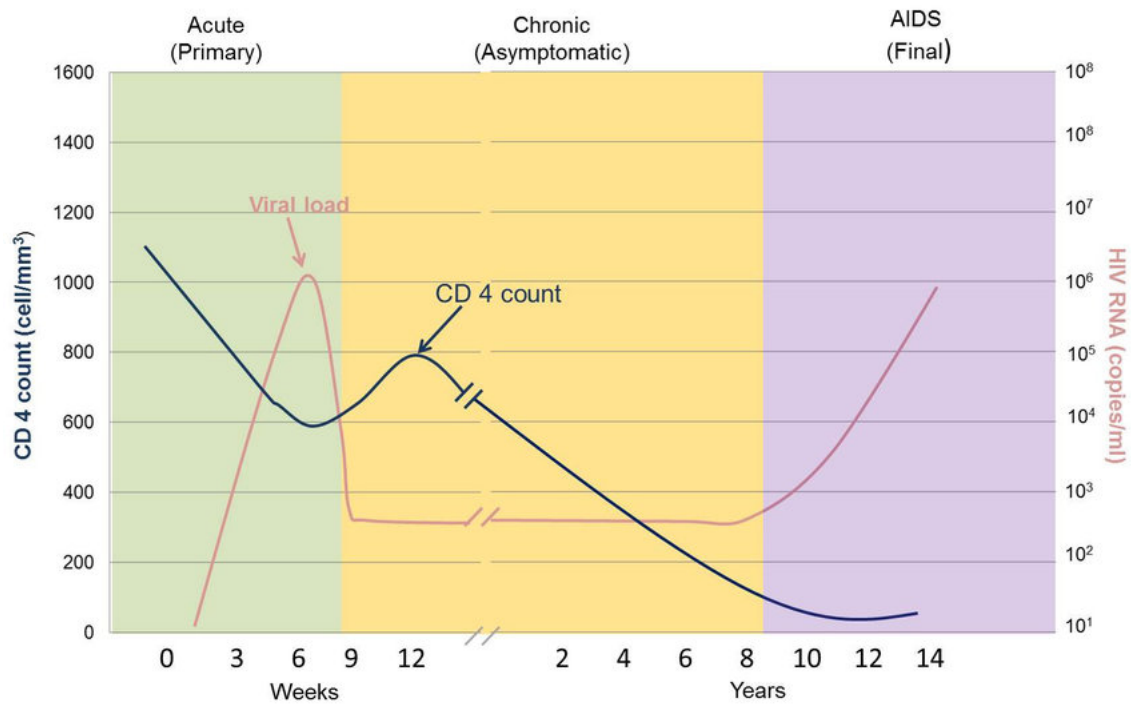


Ilustración 4. Etapas de la infección por VIH [38].

Diagnóstico

Para diagnosticar el VIH podemos detectar tanto moléculas del virus como anticuerpos, que suelen aparecer entre las 3 y 6 semanas tras la infección. El método de diagnóstico estándar es el ELISA, que detecta anticuerpos en suero o plasma. Algunos también detectan el antígeno p24 (proteína de la cápside del VIH). Estos métodos suelen requerir confirmación por Western blot. Se trata de una técnica muy sensible y específica, pero necesita varios días y un laboratorio especializado para poder llevar a cabo el diagnóstico. Como alternativa existen los tests rápidos de autodiagnóstico de venta en farmacias, que permiten la detección de anticuerpos contra el virus. Son el método más habitual de cribado, ya que son sencillos de realizar: a partir de una muestra de sangre, suero, plasma, orina o saliva permiten conocer el

diagnóstico en menos de 30 minutos. Si el test es positivo, requiere una confirmación mediante otra prueba, como Western blot. Como desventaja, estos test son incapaces de detectar el virus antes de que se hayan generado los anticuerpos y en niños menores a 18 meses, ya que los anticuerpos pueden proceder de la madre y no ser realmente del niño. Con ambos métodos se considera que no existe infección por VIH tras un contacto de riesgo si el ELISA continúa siendo negativo a las 6 semanas [13,36,38,39].

Asimismo, en algunos casos se utilizan métodos moleculares como la RT-PCR para detectar el material genético del virus en sangre periférica, plasma o tejido. También se utilizan técnicas más innovadoras relacionadas con la PCR como el GeneXpert System [13,38].

Por otra parte, existen pruebas para detectar la carga viral de VIH, que son muy útiles para evaluar la eficacia de un ART. Pueden clasificarse en pruebas basadas en la detección ácidos nucleicos, que detectan y cuantifican el RNA del virus, y en pruebas basadas en la detección de enzimas y proteínas virales, que tienen una correlación con la cantidad de RNA viral presente. En el primer caso suele utilizarse la PCR.

Además, existen test que monitorizan el recuento de linfocitos T CD4 como indicadores del grado de inmunosupresión [38].

Tratamiento

El ART reduce la transmisión del virus y disminuye el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades existentes [13,36]. Clasificamos el tratamiento en distintos grupos:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos/nucleótidos: tenofovir, abacavir, didanosina, lamivudina, etc.

Actúan causando la terminación prematura de la cadena de DNA durante la transcripción inversa del RNA viral en DNA proviral. Por ello, protegen a la célula de la integración del VIH en su genoma. Sus efectos secundarios pueden ser: pancreatitis, neuropatías, hemotoxicidad, lipodistrofias en la cara, glúteos y extremidades, entre otros. Existen resistencias en VIH, por lo que se suelen combinar con otros fármacos antirretrovirales.

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: delavirdina, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, etc.

Actúan uniéndose a la enzima transcriptasa inversa de VIH-1 y causando cambios conformacionales sobre esta, inactivándola. Sus efectos secundarios más comunes son el exantema cutáneo o la elevación de las transaminasas. Suelen presentar resistencia cruzada.

- Inhibidores de la proteasa: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir, etc.
Inhiben la enzima proteasa del VIH-1, impidiendo la biosíntesis del virus. Presentan sinergia con los inhibidores de la transcriptasa inversa. El grado de resistencias suele ser proporcional al número de mutaciones. Presentan efectos secundarios por vía oral: intolerancia gastrointestinal, molestias del sistema nervioso central, interferencias en el metabolismo lipídico en adipocitos y hepatocitos, etc. [13,36,37,40,41,42].
- Inhibidores de la integrasa: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir.
Inhiben la integración del genoma viral en el genoma de la célula huésped.
- Inhibidores del correceptor CCR5: maraviroc. Bloquean la entrada del virus en la célula diana.
- Inhibidores de la fusión: enfuvirtide. Modifica la interacción entre el virus y los receptores y correceptores de la célula, uniéndose a la glucoproteína gp41 [13,36,37,40,41].
- Nuevos fármacos aprobados en algunos países para el tratamiento del VIH:
 - Ibalizumab: se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor CD4, bloqueando la entrada de VIH-1 [43].
 - Fostemsavir: inhibe el acoplamiento uniéndose a gp120 e impidiendo la entrada del VIH-1 en la célula.
 - El sulfavirin: es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico.
 - Albuvirtide: inhibidor de fusión [41].

A través de la combinación de varios fármacos antirretrovirales se consigue la supresión del virus y el aumento del número de linfocitos T CD4.

La introducción del ART supuso un gran avance en los países industrializados, reduciendo la morbilidad y mortalidad. Lo primero que ha de realizarse para fijar una pauta de tratamiento es conocer el estado del paciente a través del control de la carga viral, de la cifra de linfocitos CD4 y de las manifestaciones clínicas. El acceso al ART es una necesidad humanitaria para

reducir la mortalidad por VIH [36]. Es importante iniciar la terapia antes de que la inmunodeficiencia se manifieste y sea demasiado tarde. La terapia incrementa la calidad de vida de los pacientes con VIH [44].

El ART implica una pauta de tratamiento normalmente compuesta por 3 o más fármacos combinados, de forma que se produzca la supresión viral a través de varios mecanismos de acción. Existen preparados combinados de varios fármacos [45,46].

Prevención

Es muy importante la concienciación sobre la gravedad del problema, promover el uso del preservativo y del sexo seguro, conocer el estado serológico propio y de la pareja, evitar el riesgo de exposición ante determinadas prácticas sexuales, evitar el uso compartido de jeringas, agujas y otros útiles de inyección para consumidores de drogas inyectables, usar instrumentos de perforar la piel estériles y de un solo uso, no compartir cuchillas de afeitar ni cepillos de dientes, tratamiento de profilaxis en embarazadas infectadas y no dar lactancia al bebé si la madre está infectada [47]. También existe el tratamiento profiláctico tras una exposición de riesgo. Este ha de iniciarse lo antes posible tras la exposición (dentro de 72 horas) [48]. Además, existe profilaxis preexposición para personas VIH- en ciertas circunstancias, como las trabajadoras del sexo, homosexuales y transexuales con muchas parejas sexuales al año, etc [49].

En total 79,3 millones de personas contrajeron VIH desde el comienzo de la epidemia y 36,3 millones fallecieron a causa de esta.

El objetivo según UNAIDS para 2025 es conseguir el 95-95-95, es decir conseguir que un 95% de las personas con VIH conozcan su estado, un 95% de las personas que conocen su estado tengan acceso a ART y un 95% de las personas en tratamiento hayan suprimido su carga viral. También es parte de este objetivo, que un 90% de las personas con VIH reciban una terapia preventiva contra TB y reducir las muertes de la coinfección de VIH y TB a un 80% [35].

Discusión

La TB y el VIH están muy relacionadas: el VIH se asocia a la TB en el 10% de los casos (algunos estudios evidencian que los pacientes con VIH tienen de 21 a 34 veces más probabilidades de adquirir la infección que en aquellos individuos VIH negativos) [50]. El hecho de ser VIH positivo conduce a un mayor riesgo de desarrollar TB debido al descenso del número de linfocitos T CD4, y al aumento de la progresión de ambas enfermedades. Además, la TB es la primera causa de muerte y hospitalización en pacientes coinfectados con VIH [51,52].

La coinfección, por tanto, presenta un gran problema en todo el mundo, pero sobre todo en la región de África subsahariana y Asia, dónde se concentran la mayor parte de los casos de TB (*Ilustración 5*) y de VIH [1,31].

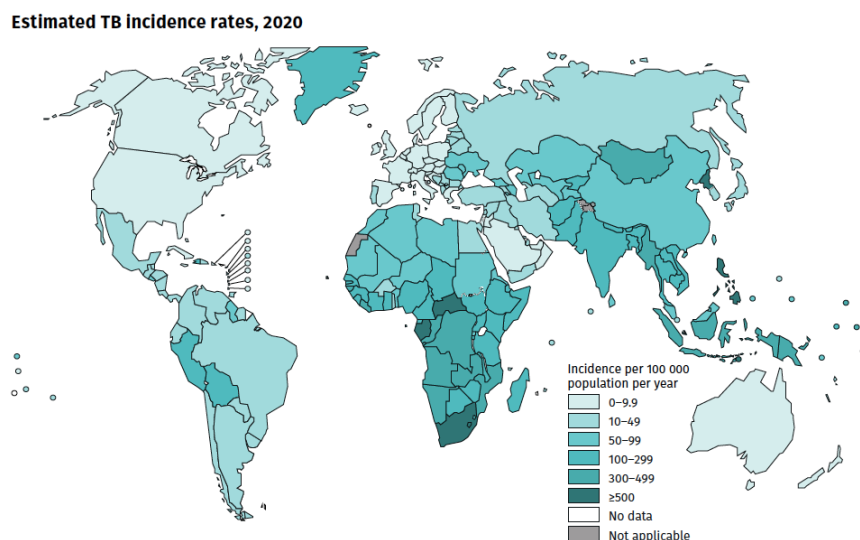
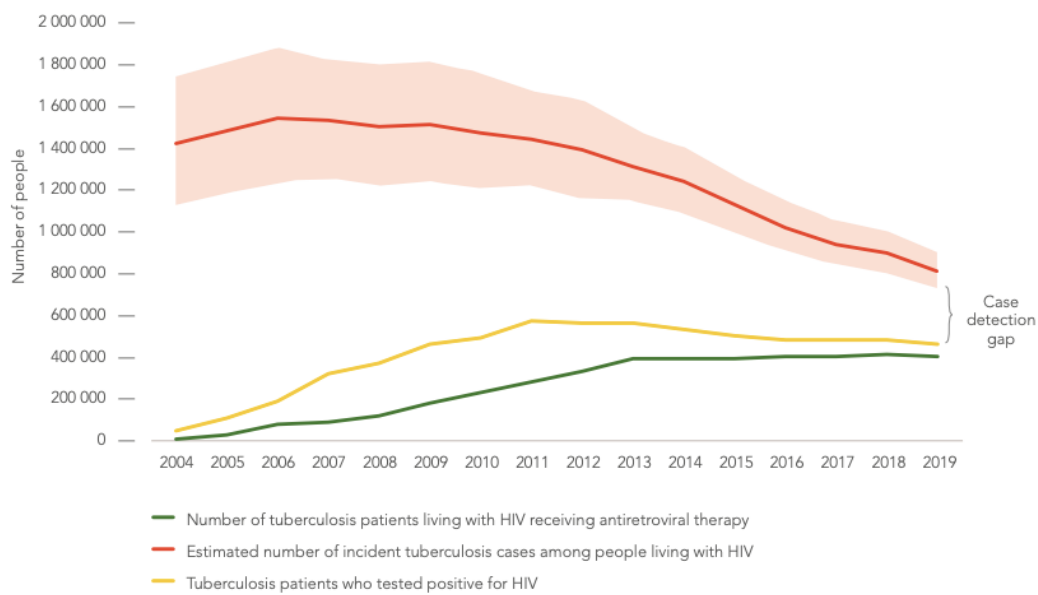


Ilustración 5. Incidencia mundial de TB en 2020 [1].

Unas 815.000 personas presentaron en 2019 coinfección por VIH y TB. Esta ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos años y ha habido un aumento en las personas con TB que reciben ART. Sin embargo, tan solo el 55% del total de los casos con coinfección fueron diagnosticados y notificados. El 88% de los casos VIH positivos, a los que se diagnosticó y notificó TB, recibieron ART (*Ilustración 6*) [35].

Visión comparada del binomio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis



Source: UNAIDS Global AIDS Monitoring, 2020 (<https://aidsinfo.unaids.org/>); Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020.

Ilustración 6. Progresión de la coinfección del VIH y la TB de 2004 a 2019

Epidemiología actual de la TB

En el año 2020 se pudo ver una reducción importante en los casos de tuberculosis a nivel mundial: pasando de 7,1 millones de casos en 2019 a 5,8 millones de casos en 2020. Esto se debe a la reducción de las notificaciones de casos debido a la pandemia de la COVID-19 (*Ilustración 7*) [1].

Sin embargo, los fallecimientos por tuberculosis se multiplicaron en 2020: hubo 1,2 millones de muertes, 1 millón más que en 2019. Dentro de estos, 214.000 se dieron en personas coinfectadas con VIH. También influyó el SARS-COV2 en el aumento de las muertes. En contraste con la tuberculosis, las muertes por VIH continuaron disminuyendo en 2020. (*Ilustración 8*) [1].

Global trend in case notifications of people newly diagnosed with TB, 2016–2020

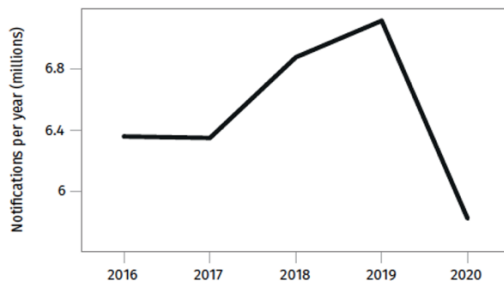


Ilustración 7. Notificaciones de casos de TB de 2016 a 2020.

Global trends in the estimated number of deaths caused by TB and HIV, 2000–2020^{a,b}

Shaded areas represent uncertainty intervals.

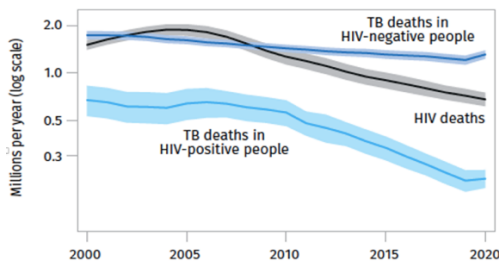


Ilustración 8. Número de muertes provocadas por TB en pacientes VIH negativos, VIH positivos y número de muertes en pacientes con VIH, de 2000 a 2020.

A nivel nacional, los últimos datos de la Red de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) son del año 2017-2018. En ese año se declararon 4.573 casos de tuberculosis. De todos estos casos un 4,8% presentaba coinfección con VIH. La mayor parte de los casos se concentraron en las comunidades autónomas: Asturias, Cataluña, Cantabria y Galicia. Las diferencias en la incidencia entre las diferentes regiones pueden deberse a distintos factores sociales o ambientales, así como la mayor o menor exhaustividad en los sistemas de detección y vigilancia. Podemos destacar que la tendencia en España es que la incidencia de TB disminuya con los años [53,54].

Asimismo, a nivel de la comunidad autónoma de Galicia, los últimos datos del SERGAS son del año 2020, indican que el VIH se asocia a la TB en el 1,5 % de los casos. En ese año se notificaron 393 casos de TB en Galicia y los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad fueron el tabaquismo, seguido de la inmigración y el VIH [55].

Epidemiología actual del VIH

En 2020 unos 37,7 millones de personas vivían con VIH, de las cuales alrededor de 6,1 millones desconocían portar el virus. Sólo 27,5 millones de personas tenían acceso al ART. En comparación con 2010, esta cifra supone un gran avance, ya que entonces tan solo 7,8 millones de personas podían acceder a la terapia. En 2020, 1,5 millones de personas fueron infectadas por VIH y 680.000 personas fallecieron por SIDA. [56,57].

Desde el pico de infecciones alcanzado en 1998, ha habido una reducción de un 52% en los casos por VIH (*Ilustración 9*). Desde el pico de fallecimientos alcanzado en 2004, las muertes por VIH han disminuido en más de un 47% (*Ilustración 10*) [35].

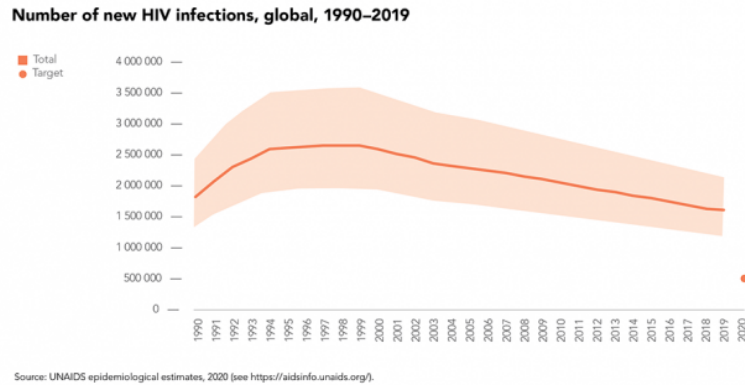


Ilustración 9. Número de infecciones por VIH de 1990 a 2019.

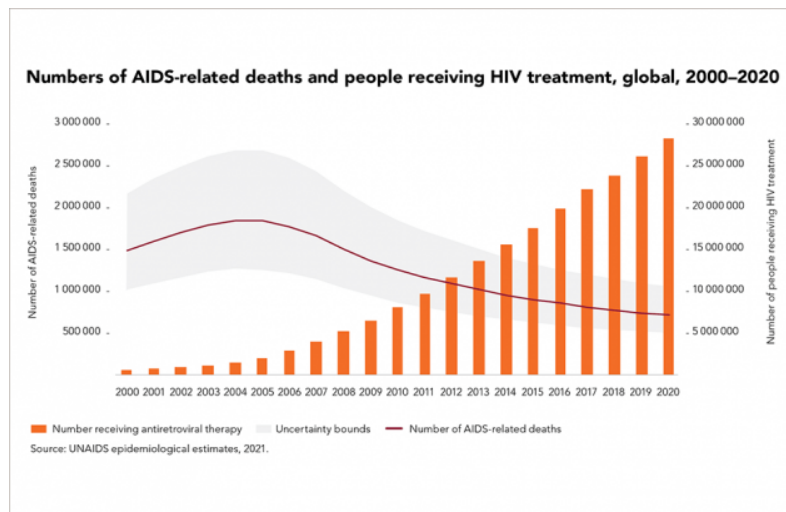


Ilustración 10. Número de muertes relacionadas con el VIH y número de personas que reciben ART de 2000 a 2020.

Ante todos estos datos podemos decir que los casos de TB presentan una tendencia creciente a nivel mundial, exceptuando los datos de los últimos años debido a la pandemia de la COVID-19 (*Ilustración 7*). En los países industrializados se encuentra asociada a factores de riesgo como la inmigración o el tabaquismo mientras que, en países subdesarrollados, como ocurre en países africanos, está vinculada esencialmente al VIH. A todo esto, hemos de añadirle la

aparición de las resistencias al tratamiento de la TB, que ha incrementado el número de casos debido a la dificultad para tratar la enfermedad. Las muertes por TB se mantienen más o menos constantes o incluso han aumentado en los últimos años por el efecto de la pandemia. Podemos relacionar las muertes con las dificultades en el diagnóstico y tratamiento en los países subdesarrollados, así como con las resistencias al tratamiento. En las personas VIH positivas, las muertes por TB siguen una tendencia descendente gracias al mayor acceso al ART (*Ilustración 8*).

Los datos epidemiológicos del VIH también reflejan una tendencia descendente en los últimos años tanto en casos como en muertes, probablemente debido al efecto del ART, así como a la concienciación de la población (*Ilustración 9 y 10*).

Aún hay una gran cantidad de personas VIH positivas que no conocen su estado (*Ilustración 6*). Por ello, es muy importante, proporcionar acceso al diagnóstico y tratamiento a todas las personas infectadas, también en los países en vías de desarrollo, para así evitar la reemergencia de enfermedades oportunistas como la TB.

Efecto del VIH sobre la infección de TB

Las personas con VIH, al coinfectarse con *M. tuberculosis* incrementan su morbilidad y mortalidad con respecto a las personas no infectadas. La susceptibilidad a la TB activa y latente aumenta, no solo debido a la disminución de linfocitos T CD4, sino también debido a las irrupciones inmunológicas en los granulomas típicos de *M. tuberculosis*. Como vimos en el apartado de la patogenia de TB, los granulomas pueden prevenir la diseminación de la bacteria e incluso matarla, pero también permiten la persistencia de esta durante muchos años provocando TB latente. El VIH-1 desorganiza los granulomas, matando los linfocitos T CD4 periféricos y desequilibrando las células T y la función de los macrófagos. Por lo tanto, el VIH-1 reduce la formación y función de los granulomas en la TB. Si una persona infectada no forma granulomas, la bacteria se disemina más fácilmente en el cuerpo. Además, con la disminución de los linfocitos T CD4, aumenta el número de bacterias de *M. tuberculosis* en los granulomas. La principal diferencia en cuanto a la susceptibilidad frente a la TB entre las personas coinfectadas con VIH-1 y las no coinfectadas, es que las primeras tienen una mayor carga bacteriana. La menor cantidad de linfocitos T CD4 se correlaciona con una mayor carga

bacteriana, producción de citoquinas inflamatorias por los macrófagos y menor formación de granulomas [58].

Por otra parte, la transmisión de *M. tuberculosis* va a ser diferente si se trata de una persona VIH positiva o no. El esputo de los pacientes con VIH (tras su cultivo y crecimiento) tiene una menor concentración de bacilos que en el caso de los pacientes VIH negativos, por ello deberíamos suponer que la TB se transmite menos en estos pacientes y que son menos infecciosos. Asimismo, la inmunosupresión por VIH conduce a una progresión más rápida de la enfermedad y, por ello, a menor cavitación, así como menor carga bacteriana en el esputo [59].

Bases del tratamiento de la coinfección

El tratamiento de TB para las personas coinfectadas con VIH sigue los mismos regímenes que para la población general (ver apartado “tratamiento” en tuberculosis). Se combina el tratamiento de TB con el ART. En personas que no siguen ART, se puede extender la terapia para la TB a 9-12 meses para reducir el riesgo, pero es más difícil la supervivencia. Existen regiones con alta incidencia de TB y VIH, en las que muchos pacientes comienzan la ART cuando ya están altamente inmunocomprometidos. Por ello, hay una alta tasa de mortalidad y de infecciones bacterianas en estos casos.

Debemos tener en cuenta numerosas cuestiones cuando hablamos de la terapia de la coinfección como son: cuando iniciar el ART, posibles interacciones entre los fármacos, toxicidad de algunos fármacos, síndrome de reconstitución inmune (IRIS) asociado a la TB, etc. [31,52,60].

- Criterios para comenzar un tratamiento para la coinfección de VIH/TB

La OMS recomienda que las personas que tengan VIH y presenten síntomas como tos, sudoración nocturna, pérdida de peso o fiebre, sean evaluados para TB u otras enfermedades infecciosas. Aun así, el diagnóstico es complicado debido a la variedad de radiografías de tórax, la duración del análisis microbiológico de los esputos o la disminución de los linfocitos T CD4 en adultos con VIH. Por ello, muchas veces se inicia el tratamiento sistemático para TB sin diagnóstico confirmativo previo. La ventaja de ello es que fármacos como la rifampicina

podrían usarse contra diferentes patógenos fatales en combinación con VIH. Además, permite capturar muchos casos asintomáticos o con pocos síntomas de TB. Sin embargo, existe una mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios o tóxicos que tras un diagnóstico previo. Tanto el tratamiento sistemático como el tratamiento guiado por pruebas de diagnóstico específicas para la TB tienen efectos similares en la tasa de mortalidad y de morbilidad asociada a la población infectada con VIH, la disminuyen [31].

- Tratamiento de la coinfección de VIH y TB latente

En el caso de coinfección de VIH con TB latente el número de linfocitos T CD4 es alto, aunque existe un mayor riesgo de desarrollar TB activa, lo que facilita la progresión de ambas enfermedades. El acceso temprano al ART disminuye la incidencia de TB en estas personas. Aun así, se trata de personas muy vulnerables y es muy recomendable la prevención: llevar a cabo la PT tan pronto como la persona sea diagnosticada con VIH y repetirla cada año. También es importante el tratamiento preventivo con INH durante 6 meses, aunque exista el riesgo de efectos secundarios. A pesar de su eficacia, la terapia combinada de ART e INH es cara, dura mucho tiempo y está constituida por una gran cantidad de pastillas, lo que dificulta la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Es por ello, que el tratamiento para la TB latente y VIH no suele estar disponible en países con pocos recursos y tan solo un tercio de los países del mundo lo aplican [61,62].

En España, son seleccionadas para recibir un tratamiento de TB latente: personas que dieron positivo en PT y no recibieron tratamiento previamente, personas con un test negativo pero que estuvieran en contacto con una persona infectada y personas con un test negativo pero cuyo recuento de linfocitos T CD4 sea menor a 500 células/ μ L.

La eficacia del tratamiento contra la TB latente ha sido demostrada en la coinfección, pero es muy importante que los pacientes cumplan la pauta. Es común, que esto no ocurra y por ello la terapia no sea efectiva (los pacientes interrumpen la pauta debido a su larga duración, desarrollan efectos secundarios, contraindicaciones...) [61,63]. Por tanto, es muy importante concienciar a los pacientes sobre la importancia de completar la pauta.

La OMS recomendaba el cotrimoxazol de forma preventiva contra la TB, para las personas con VIH en África desde el año 2000. Tras numerosos estudios, el cotrimoxazol demostró una

reducción del 48% en las muertes con respecto a las personas que no lo tomaron. Hoy en día, la OMS recomienda terapia preventiva con cotrimoxazol a los pacientes con VIH lo antes posible. La profilaxis es importante para prevenir posibles infecciones oportunistas en estos pacientes y se combina con ART [64].

- Interacciones entre el ART y el tratamiento frente a TB

Si se administran ART y tratamiento contra la TB, los médicos deben prestar especial atención a las posibles interacciones entre ambas terapias y seguir los protocolos adecuados para evitarlas. Por ejemplo, la rifampicina es un potente inductor de numerosas enzimas hepáticas, como del conjunto de enzimas del CYP450. Altera la farmacocinética de los fármacos metabolizados por esta vía, reduciendo la concentración plasmática de algunos fármacos antirretrovirales, por lo que existe riesgo de pérdida de eficacia y desarrollo de resistencias. Por lo tanto, la rifampicina no se debe administrar con inhibidores de la proteasa, algunos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (rilpivirina, nevirapina y etravirina) o nucleosídicos (tenofovir) y algunos inhibidores de la integrasa (elvitegravir y bictegravir). En su lugar podemos emplear la rifabutina, que potencia la enzima CYP3A4 de forma débil y se recomienda en regímenes de ART basados en inhibidores de la proteasa como alternativa [60,61,62].

- Inicio del ART en pacientes infectados con *M. tuberculosis*

En pacientes diagnosticados con TB activa y VIH, el inicio del ART se fijará valorando el riesgo existente de infecciones oportunistas y muerte, frente al desarrollo del IRIS (ver en el siguiente apartado), que aumenta al iniciar el tratamiento más temprano.

Según numerosos estudios, comenzar lo antes posible el ART en personas con un recuento de CD4 inferior a 50 células/ μ L, reduce el riesgo de progresión a SIDA o muerte. Por lo tanto, se recomienda el inicio de ART dentro de las 2 primeras semanas tras el inicio del tratamiento de TB.

Por otra parte, si el recuento de linfocitos T CD4 es mayor a 50 células/ μ L, el inicio de ART debe ser dentro de las 8 semanas, es decir, tras finalizar la fase de inducción del tratamiento de TB. Según ciertos estudios, el ART puede posponerse hasta completar el tratamiento de TB cuando la cifra de CD4 es mayor de 220 células/ μ L [60].

- IRIS asociado a TB

Al iniciar el ART se reduce la carga viral del VIH notablemente y aumenta el número de linfocitos T CD4. Debido a la notable mejoría del sistema inmunitario, puede producirse un deterioro paradójico de la infección oportunista preexistente no tratada o parcialmente tratada, en este caso TB.

Además, existe predisposición a IRIS en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4 menor a 50 células/ μ L. Normalmente ocurre dentro de los 3 primeros meses de iniciar la ART, más comúnmente en el primer mes. Entre el 8 y el 40% de los casos de inicio de ART, desarrollan IRIS. Los síntomas más comunes son linfadenitis localizada, fiebre prolongada, infiltrados pulmonares, hipertensión craneal, etc.

Los pacientes con TB-IRIS leve o moderado pueden ser tratados sintomáticamente. De las formas de TB-IRIS, la más preocupante y severa es la que afecta al sistema nervioso central. En estas formas se recomienda el uso de corticoesteroides, a pesar de que no existan muchos datos acerca de su seguridad y eficacia. En la presencia de IRIS, idealmente no debe suspenderse el tratamiento de TB o VIH, ya que tanto la restauración inmune como el control de la TB son esenciales para la supervivencia a largo plazo.

Se puede utilizar la prednisona como profilaxis, en adultos con alto riesgo de presentar TB-IRIS (tras 30 días de tratamiento de TB y si el recuento de CD4 es menor a 100 células/ μ L) [13,52,60].

Conclusiones

Tanto la TB como el VIH son enfermedades que aún están muy presentes en la actualidad. Es importante tener en cuenta numerosas cuestiones de cara al futuro:

- En lo relativo a la TB, debemos evitar que aumenten las resistencias a las terapias actuales, por ello es importante elaborar protocolos de tratamiento y apoyar a los pacientes para que completen la pauta que les corresponda. Asimismo, debemos fomentar la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos. Por otra parte, es de vital importancia que las personas VIH positivas conozcan su estado, para poder iniciar el tratamiento correspondiente. Además, deben incentivarse las medidas preventivas del VIH.
- Para combatir la coinfección de VIH y TB, debe fomentarse el acceso al diagnóstico y al tratamiento a todas las personas infectadas. Mientras que en países desarrollados como España la incidencia de la TB y de la coinfección decrece con los años, podemos decir que la TB es una enfermedad reemergente en países subdesarrollados. Si en los próximos años la situación de las resistencias al tratamiento empeorase, se podría llegar a dar esta situación también en los países desarrollados.
- Atendiendo al tratamiento, deben tenerse en cuenta numerosas medidas de prevención para las personas VIH positivas en zonas endémicas de TB. Por parte del personal médico es necesario prestar especial atención a las interacciones entre los fármacos y al momento de inicio del ART, para evitar efectos perjudiciales sobre el paciente y favorecer su eficacia. Los sistemas de salud deben ofrecer las ayudas y programas necesarios para las personas con VIH, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas.

Aunque parezca que en la actualidad la reemergencia de la TB y la coinfección sólo tenga importancia en los países en vías de desarrollo, hay que recordar que es un problema que nos afecta a todos.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud [Internet] 14 Oct 2021. Global tuberculosis report 2021 [consultado: 2 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet] 14 Oct 2021. Tuberculosis [consultado: 31 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 1 Mar 2017; 58(1):E9–E12
4. Centros para el control y prevención de enfermedades [Internet] USA: CDC; 2021. Historia del día mundial de la tuberculosis [consultado: 26 Jun 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history_es.htm#:~:text=Historia%20del%20D%C3%ADa%20Mundial%20de%20la%20Tuberculosis&text=El%2024%20de%20marzo%20de,los%20Estados%20Unidos%20y%20Europa
5. Miranda Gómez O, Nápoles Pérez M. Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Cub Med Mil.* 2009; 38(3–4)
6. Mandell, Douglas, Bennet. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
7. Farnia P, Velayati A. *Atlas of Mycobacterium tuberculosis.* 1a ed. Academic Press; 2017.
8. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. *An Sist Sanit Navarra.* 2007;30:67–85.
9. Del CarpioSanz AO, Del Portillo P, Rojas-Flores Amalfil HJ, Gallegos Morante R., Lizárraga-Vargas LC, Torres Díaz VG. Differentiation of M. Tuberculosis Complex by PCR in Clinical Samples. *Nat. Volatiles & Essent. Oils.* 2022; 9(1): 927-939.
10. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl.* 25 oct 2019; 116(43): 729-735

11. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. *Microbiol Spectr.* 1 jul 2019; 7(4)
12. Centros para el control y prevención de enfermedades. Cómo se transmite la tuberculosis [Internet] USA: CDC; 1 jun 2016 [Consultado: 7 de Feb de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/howtbspreads.htm>
13. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. Manual de Medicina. 20a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2020.
14. Academia AMIR. Manual AMIR infecciosas y microbiología. 14ªed.
15. Ehrt S, Schnappinger D, Rhee KY. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol.* 1 Ago 2018;16(8):496–507
16. Cambier CJ, Falkow S, Ramakrishnan L. Host Evasion and Exploitation Schemes of Mycobacterium tuberculosis. *Cell.* 18 Dic 2014; 159 (7): 1497-1509
17. Medlineplus en español. Tuberculosis pulmonar [Internet] EEUU: NLM; 2020 [consultado: 23 Abr 2022] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000077.htm>
18. Guajardo-Lara CE, Saldaña-Ramírez MI, Hernández-Galván NN, Dimas-Adame MA, Ayala-Gaytán JJ, Valdovinos-Chávez SB. MGIT y otros métodos para diagnosticar tuberculosis en un sistema hospitalario privado con baja incidencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018. 56 (2): 158-162
19. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguera-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015. 17(1):3-11
20. Gualano G, Mencarini P, Lauria FN, Palmieri F, Mfinanga S, Mwaba P, et al. Tuberculin skin test – Outdated or still useful for Latent TB infection screening? *Int J Infect Dis.* Mar 2019; S20-S22
21. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 Ene 2014; 2014(1)
22. Barcells E, Castillo C, García P, Geoffroy E, Miranda C, Román JC, Wozniak A. Evaluación de la técnica Xpert® MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium*

- tuberculosis* complex en muestras extra-pulmonares. Rev Chilena Infectol. 2017;34(4): 333-339
23. Gopaldaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 17 Jun 2020;27
24. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 Sep 2015; 5(9)
25. MRCP H Paul, BMedSci, FRCP T Robert, DM, FRACP G Graham, MRPharmS C Sarah, BPharm (Hons) DipClinPharm, RPh M Mary, BS, PharmD, FRCP W Andrew, DM. Rifampin (INN Rifampicin). J Pain Symptom Manage. 2015; 50(6):891–895
26. T Schaberg, M Forßbohm, D Kirsten, R Loddenkemper, H Rieder, R Urbanczik. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie. 2001; 55: 494-511.
27. Schluger NW. Using Isoniazid More Safely and More Effectively: The Time Is Now. Am J Respir Crit Care Med. 1 Dic 2021;204(11):1248–1250.
28. Lamont EA, Dillon NA, Baughn AD. The Bewildering Antitubercular Action of Pyrazinamide. Microbiol Mol Biol Rev. 4 Mar 2020; 84(2)
29. Lee N, Nguyen H. Ethambutol [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [consultado: 21 Jun 2022]. (StatPearls). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559050/>
30. Horsburgh CRJ, Barry CEI, Lange C. Treatment of Tuberculosis. N Eng J Med. 2015; 373:2149-2160
31. Blanc F, Badje AD, Bonnet M, Gabillard D, Messou E, Muzoora C, et al. Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults. N Engl J Med. 18 Jun 2020;382(25):2397-2410.
32. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. 1 Feb 2019;80(1):98–105
33. Pretomanid [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [consultado: 8 May 2022]. (LiverTox: Clinical and Research

Information on Drug-Induced Liver Injury). Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551729/>

34. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, Mitchell TG, Sakanari JA, Hotez P, Mejia R, Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología médica. 28a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2020
35. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida [Internet]. Ginebra: UNAIDS; 2021. 2021 Global AIDS Update- Confronting inequalities- Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS [consultado: 10 May 2022]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update_en.pdf
36. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet. 5 Ago 2006;368(9534):489–504.
37. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. Infect Dis Clin North Am. 1 Sep 2014;28(3):371–402
38. Manoto SL, Lugongolo M, Govender U, Mthunzi-Kufa P. Point of care diagnostics for HIV in resource limited settings: an overview. Medicina. 13 Mar 2018;54(1)
39. Centros para el control y prevención de enfermedades [Internet]. USA: CDC; 18 Ene 2018. Quick reference guide- Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations [consultado: 10 May 2022]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23446>
40. Gulick RM, Flexner C. Long-Acting HIV Drugs for Treatment and Prevention. Annu Rev Med. 2019;70(1):137–150
41. Cambou MC, Landovitz RJ. Novel Antiretroviral Agents. Curr HIV/AIDS Rep. 1 Abr 2020; 17(2):118–124
42. Blanco JL, Tuset M, Miró JM, Martínez-Sogues M, del Cacho E, Codina C. Características de los fármacos antirretrovirales e interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica. Med Integral. May 2001; 37(10):443-456
43. Markham A. Ibalizumab: First Global Approval. Drugs. 2018;78(7):781–5.
44. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. HIV Med. 6 Feb 2019;20(1):3–11.

45. Eggleton JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [consultado: 15 May 2022]. (StatPearls). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>
46. Grupo de Estudio del Sida-SEIMC [Internet] Madrid: GESIDA; 2020. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. [consultado: 15 de May 2022]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
47. Ministerio de sanidad. La infección por VIH y el SIDA [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad; 2019 [Consultado: 15 May 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/queesSidaVih.htm>
48. Centros para el control y prevención de enfermedades [Internet] USA: CDC; 2021. VIH. Profilaxis postexposición [consultado: 15 May 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/pep.html>
49. Centros para el control y prevención de enfermedades [Internet] USA: CDC; 2021. VIH. Profilaxis de preexposición [consultado: 15 May 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/prep.html>
50. Barba EJR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2):93-112
51. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. Scand J Immunol. 17 May 2017; 86(2):76–82
52. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. Lancet HIV. 1 Jul 2019; 6(7):463–74
53. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: CNE; 2020. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. [consultado: 5 abr 2022]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enferme>

[dadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf](#)

54. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III [Internet] Madrid: CNE; 19 mar 2019. Informe tuberculosis: vigilancia de 2012 a 2017 [consultado: 5 Abr 2022]. Disponible en:
https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/OTROS%20INFORMES/RENAVE_vigilancia_TB_2017.pdf
55. Servizo Galego de Saúde [Internet] Santiago de Compostela: SERGAS; 2020. Informe da tuberculose en Galicia [consultado: 2 Abril 2022]. Disponible en:
https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6721/TB_Galicia_1996-2020.pdf
56. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida [Internet] Hoja informativa 2021. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia del sida [consultado 10 May 2022]. Disponible en:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
57. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis [Internet]. Madrid: CNE; Nov 2021. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de SIDA [consultado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_WEB.pdf
58. Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 1 May 2016; 98:62-76
59. Khan PY, Yates TA, Osman M, Warren RM, van der Heijden Y, Padayatchi N, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 1 Mar 2019;19(3): e77–e88
60. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol*. 1 Jul 2020;56(7):446–454

61. Gutierrez EB, Gomes V, Picone CM, Suga H, Atomiya AN. Active tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis latent infection in patients with HIV/AIDS. *HIV Medicine*. 2009;10(9):564-572.
62. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 1 Ene 2020;4(1):68–79.
63. Diaz A, Diez M, Bleda MJ, Aldamiz M, Camafort M, Camino X, et al. Eligibility for and outcome of treatment of latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected people in Spain. *BMC Infect Dis*. 14 Sep 2010; 10(267)
64. Torpey K, Agyei-Nkansah A, Ogyiri L, Forson A, Larney M, Ampofo W, et al. Management of TB/HIV co-infection: the state of the evidence. *Ghana Med J*. 1 Sep 2020;54(3):186–196

