

**Cuestiones
prioritarias
en materia de
investigación sobre
la tuberculosis y
la infección por el
VIH en entornos de
recursos limitados
donde la infección
por el VIH es
prevalente**



**Organización
Mundial de la Salud**

TB/HIV Working Group

Stop TB Partnership

**Cuestiones
prioritarias
en materia de
investigación sobre
la tuberculosis y
la infección por el
VIH en entornos de
recursos limitados
donde la infección
por el VIH es
prevalente**



**Organización
Mundial de la Salud**

TB/HIV Working Group

Stop  Partnership

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos de recursos limitados donde la infección por el VIH es prevalente.

WHO/HTM/TB/2010.8

WHO/HTM/HIV/2010.10

1.Infecciones por VIH. 2.Síndrome de inmunodeficiencia adquirida - prevención y control. 3.Infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA - prevención y control. 4.Tuberculosis pulmonar - prevención y control. 5.Investigación. 6.Países en desarrollo. I.Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 350030 0 (Clasificación NLM: WC 503.5)

© Organización Mundial de la Salud, 2011

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden solicitarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS, a la dirección precitada (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: permissions@who.int).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Diseñado por Creative Lynx, Ginebra, Suiza.

AGRADECIMIENTOS

Este documento fue redactado por Delphine Sculier, con la colaboración de Haileyesus Getahun, Reuben Granich, Christian Lienhardt y Matteo Zignol, en nombre del equipo de redacción del Departamento de Alto a la Tuberculosis y del Departamento de VIH/SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Hicieron aportes valiosos a este texto un grupo de consulta y un comité de examen, cuyos miembros figuran a continuación.

Grupo de consulta: Jintanat Anaworanich (The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, Tailandia), Yibeltal Assefa (Oficina Nacional para la Prevención y el Control de la Infección por el VIH/Sida, Etiopía), Richard Chaisson (Centro Universitario Johns Hopkins para la Investigación de la Tuberculosis, Estados Unidos), Jeremiah Chakaya (Instituto de Investigación Médica de Kenya, Kenya), Mark Cotton (Stellenbosch University, Sudáfrica), Peter Godfrey-Faussett (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido), Christy Hanson (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, Estados Unidos), Anthony Harries (Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, Reino Unido), Mark Harrington (Treatment Action Group, Estados Unidos), Diane Havlir (Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos), Salman Keshavjee (Facultad de Medicina de Harvard, Estados Unidos), Michael Kimerling (Fundación Gates, Estados Unidos), Steve Lawn (Universidad de Cape Town, Sudáfrica), Mauro Schechter (Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil)

Comité de examen: Getachew Aderaye (Universidad de Addis Abeba, Etiopía), Connie Benson (Universidad de California, San Diego, Estados Unidos), Amy Bloom (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, Estados Unidos), Maryline Bonnet (Médicos sin Fronteras, Suiza), Frank Cobelens (Universidad de Ámsterdam, Países Bajos), David Cohn (Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado, Estados Unidos), Bob Colebunders (Instituto de Medicina Tropical, Bélgica), Liz Corbett (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Malawi), Rod Escombe (Imperial College, Londres, Reino Unido), Jerry Friedland (Universidad de Yale, Estados Unidos), Elvin Geng (Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos), Robert Gie (Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica), Philippe Glaziou (Departamento de Alto a la Tuberculosis, OMS), Eric Goemare (Médicos sin Fronteras, Sudáfrica), Fred M. Gordin (Universidad de Washington, Estados Unidos), Ernesto Jaramillo

(Departamento de Alto a la Tuberculosis, OMS), Garry Maartens (Universidad de Cape Town, Sudáfrica), Dermot Maher (Consejo de Investigación Médica, Uganda), Bess Miller (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos), Veronica Miller (Universidad de Washington, Estados Unidos), Alwyn Mwinga (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Zambia), Lisa Nelson (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Mozambique), Andrew Nunn (Consejo de Investigación Médica, Reino Unido), Paul Nunn (Departamento de Alto a la Tuberculosis, OMS), Philip Onyebujoh (Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS), Mario Raviglione (Departamento de Alto a la Tuberculosis, OMS), Alasdair Reid (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, Suiza), Renee Ridzon (Fundación Gates, Estados Unidos), Giorgio Roscigno (Foundation for Innovative New Diagnostics, Suiza), Fabio Scano (OMS, China), Boniswa Seti (AIDS Rights and Alliance for Southern Africa, Sudáfrica), Christine Sizemore (Instituto Nacional de la Alergia y las Enfermedades Infecciosas, Estados Unidos), Soumya Swaminathan (Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS), Robert Terry (Departamento de Política de Investigación y Cooperación, OMS), Annelies van Rie (Universidad de Carolina del Norte, Estados Unidos), Jay Varma (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, China), Robin Wood (Universidad de Cape Town, Sudáfrica), Rony Zachariah (Médicos sin Fronteras, Bélgica).

Coordinado por: Haileyesus Getahun y Delphine Sculier (Departamento de Alto a la Tuberculosis, OMS).

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	iii
ABREVIATURAS	vi
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
Bases teóricas	3
Finalidad	3
Público destinatario	4
Proceso de elaboración del documento	4
Asignación de prioridades a las cuestiones relacionadas con la investigación	4
CAPÍTULO 1: PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS	5
1.1 Tratamiento preventivo de la tuberculosis	5
1.2 Control de la infección tuberculosa	6
1.3 Tratamiento antirretrovírico	7
1.4 Vacunas antituberculosas	8
1.5 Análisis de la liberación de interferón gamma	8
1.6 Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la prevención de la tuberculosis	10
CAPÍTULO 2: BÚSQUEDA INTENSIFICADA DE CASOS DE TUBERCULOSIS	11
2.1 Tamizaje clínico y algoritmos de diagnóstico	11
2.2 Herramientas de diagnóstico de la tuberculosis	12
2.2.1 Microscopia	12
2.2.2 Métodos basados en el cultivo	12
2.2.3 Técnica de amplificación de genes	13
2.2.4 Otras pruebas diagnósticas y análisis inmediatos	13
2.3 Cuestiones prioritarias en materia de investigación en el área de la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis	14
CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH	15
3.1 Combinaciones de fármacos antirretrovíricos y antituberculosos	15
3.1.1 Rifampicina y nevirapina	15
3.1.2 Rifampicina y efavirenz	16
3.1.3 Comparación de la nevirapina y el efavirenz en la administración concurrente de rifampicina	16
3.1.4 Rifampicina e inhibidores de la proteasa	17
3.1.5 Pautas con tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	17
3.1.6 Pautas de tratamiento a base de rifabutina	17

3.2	Momento óptimo para comenzar el tratamiento antirretrovírico en pacientes con tuberculosis infectados por el VIH	18
3.3	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria	19
3.4	Pautas de tratamiento antituberculoso	20
3.5	Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre el tratamiento antituberculoso en personas infectadas por el VIH	21
CAPÍTULO 4: TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE E INFECCIÓN POR EL VIH		22
4.1	Características epidemiológicas de la infección por el VIH y de la tuberculosis farmacorresistente	22
4.2	Temas relativos al diagnóstico en la identificación de la tuberculosis farmacorresistente en personas infectadas por el VIH	23
4.3	Estrategias de tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente en personas infectadas por el VIH	24
4.4	Tratamiento de los contactos de pacientes con tuberculosis farmacorresistente	25
4.5	Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la tuberculosis farmacorresistente y la infección por el VIH	26
CAPÍTULO 5: COINFECCIÓN MATERNA E INFANTIL POR EL BACILO TUBERCULOSO Y EL VIH		27
5.1	Tuberculosis e infección por el VIH en pediatría	27
5.1.1	Características epidemiológicas de la tuberculosis en niños infectados por el VIH	27
5.1.2	Prevención de la tuberculosis en niños infectados por el VIH	27
5.1.3	Diagnóstico de la tuberculosis en niños infectados por el VIH	28
5.1.4	Tratamiento antituberculoso en niños infectados por el VIH	28
5.1.5	Tuberculosis farmacorresistente en niños infectados por el VIH	29
5.2	Coinfección materna por el bacilo tuberculoso y el VIH y transmisión materno infantil	30
5.3	Cuestiones prioritarias en materia de investigación en el área de la coinfección materna e infantil por el bacilo tuberculoso y el VIH	31
CAPÍTULO 6: INTEGRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE LUCHA CONTRA LA TUBERCULOSIS Y LA INFECCIÓN POR EL VIH		32
6.1	Prestación de servicios en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH	32
6.2	Intervenciones en el nivel comunitario	34
6.3	Tuberculosis asociada a la infección por el VIH en poblaciones especiales	36
6.4	Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la integración de los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH	37
REFERENCIAS		38
ANEXO 1		52
ANEXO 2		54

ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxirribonucleico
ARN	ácido ribonucleico
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
CYP	citocromo P450
HR	razón de riesgos
HRa	razón de riesgos ajustada
IC	intervalo de confianza
IGRA	análisis de la liberación de interferón gamma
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
OR	razón de posibilidades
ORa	razón de posibilidades ajustada
p	valor p
PNUD	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
RCP	reacción en cadena de la polimerasa
RR	riesgo relativo
sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRI	síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
TB	tuberculosis
TDR	Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales de PNUD/ UNICEF/Banco Mundial/OMS
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

En noviembre del 2008, el Grupo de Trabajo Mundial sobre la Tuberculosis y el VIH de la alianza Alto a la Tuberculosis, en colaboración con los departamentos de Alto a la Tuberculosis y de VIH/SIDA de la OMS y el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) de PNUD/UNICEF/Banco Mundial/OMS solicitó que se revisara el programa del 2005 de prioridades en materia de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos con recursos limitados.

Se realizó una revisión bibliográfica para evaluar el estado actual de la investigación y para determinar las lagunas de conocimientos en seis áreas clave predefinidas de la coinfección por el bacilo tuberculoso y el VIH: prevención de la tuberculosis; búsqueda intensificada de casos de tuberculosis; tratamiento antituberculoso en personas infectadas por el VIH; tuberculosis farmacorresistente e infección por el VIH; coinfección materna e infantil por el bacilo tuberculoso y el VIH; integración de los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH. Los resultados de dicha revisión bibliográfica constituyen la base de este documento, junto con los debates que tuvieron lugar durante una reunión internacional sobre temas de investigación en materia de tuberculosis e infección por el VIH que se celebró en Cape Town (Sudáfrica) en julio del 2009.

Este proceso contó con la orientación de expertos internacionales en materia de la tuberculosis y la infección por el VIH que integraron un grupo de consulta y un comité de examen. Entre sus miembros se encontraban expertos técnicos e investigadores en el campo de la tuberculosis y la infección por el VIH, instancias normativas sanitarias, personas infectadas por el VIH y sus defensores, directores de programas de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH, representantes de organismos donantes, y funcionarios de la OMS. Los miembros del grupo de consulta y del comité de examen analizaron el documento, y también se les pidió que plantearan tres cuestiones prioritarias en cada área predefinida, de acuerdo con el examen del documento y su criterio; esto permitió elaborar una lista de 77 cuestiones referentes a todas las áreas. Estas preguntas se clasificaron luego, a efectos de la asignación de prioridades, mediante criterios definidos que consideraron la eficacia, la equidad y la capacidad de plantear y responder cada cuestión. Finalmente se asignaron puntuaciones de prioridad calculando la media de las puntuaciones de cada una de las 77 preguntas y estas fueron clasificadas, en cada área, según la puntuación. En el proceso de asignación de prioridades se utilizó un sistema de consulta por medio de Internet de acceso restringido mediante contraseña.

Entre las cuestiones principales relacionadas con la investigación en el área de la *prevención de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH* se encuentran las siguientes: la necesidad de contar con un algoritmo óptimo de tamizaje de la tuberculosis que pueda usarse en distintos entornos, con diferentes cargas de morbilidad por tuberculosis e infección por el VIH, a fin de iniciar con seguridad el tratamiento antituberculoso preventivo; las mejores intervenciones para el control de las infecciones que reduzcan eficazmente la transmisión de *M. tuberculosis* en los entornos de atención de salud, el hogar y la comunidad; y la duración óptima, la seguridad, la eficacia y la rentabilidad del tratamiento preventivo con isoniazida —en monoterapia o asociada a tratamiento antirretrovírico— en la reducción del riesgo de tuberculosis activa en las personas infectadas por el VIH en comparación con el tratamiento antirretrovírico solo, en particular en el marco del programa.

En el área de la *búsqueda intensificada de casos de tuberculosis*, la principal prioridad detectada fue la cuestión del “análisis rápido de la tuberculosis mediante tiras reactivas” para diagnosticar todos los tipos de tuberculosis en todos los pacientes, incluidos los niños y las personas infectadas por el VIH. Asimismo, se determinaron como prioridades un algoritmo óptimo para el tamizaje y diagnóstico de la tuberculosis que pueda utilizarse en todos los entornos, con diferentes cargas de infección por el VIH y tuberculosis, a fin de permitir el tamizaje de todas las formas de tuberculosis, y que pueda integrarse en la atención ordinaria; y la repercusión programática de las herramientas diagnósticas más prometedoras actualmente disponibles para el diagnóstico rápido de la tuberculosis, incluido el diagnóstico de la farmacorresistencia y de los pacientes con baciloscopia negativa identificados mediante estudios de evaluación a gran escala.

Las cuestiones prioritarias en materia de investigación en el campo del *tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH* fueron los parámetros relativos a la inocuidad, la eficacia y la farmacocinética de nuevos y novedosos fármacos que podrían sustituir a la rifampicina y acortar el tratamiento antituberculoso, en personas vulnerables y con tuberculosis farmacorresistente infectadas por el VIH, sigan o no tratamiento antirretrovírico; los mejores regímenes de tratamiento antirretrovírico de primera y segunda línea en cuanto a la inocuidad, eficacia, tolerabilidad, dosificación óptima e interacciones medicamentosas, que deben usarse en combinación con un régimen antituberculoso a base de rifampicina; y el tiempo óptimo que debe transcurrir para comenzar

el tratamiento antirretrovírico en pacientes infectados por el VIH que tienen tuberculosis activa, tanto farmacosenible como farmacorresistente.

Las tres cuestiones de mayor prioridad en el campo de la *tuberculosis farmacorresistente y la infección por el VIH* fueron la repercusión programática y el beneficio, en cuanto a los resultados de cada tratamiento, del análisis de sondas en línea y otros análisis de la tuberculosis farmacorresistente que no se basan en el cultivo en el nivel periférico de atención; la verdadera carga, los factores predictivos y la dinámica de transmisión de la tuberculosis multifarmacorresistente y de la tuberculosis extremadamente farmacorresistente en entornos con recursos limitados y gran prevalencia de la infección por el VIH; y el mejor modelo de atención de la tuberculosis farmacorresistente en entornos con gran carga, teniendo en cuenta los derechos básicos públicos y de cada paciente.

En el apartado de la *coinfección materna e infantil por el bacilo tuberculoso y el VIH*, las cuestiones prioritarias detectadas fueron: los mejores algoritmos clínicos y herramientas diagnósticas para mejorar el tamizaje y el diagnóstico de la tuberculosis en lactantes y niños infectados por el VIH, incluido el diagnóstico de la tuberculosis relacionada con la BCG, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis (TB-SIRI) y la tuberculosis farmacorresistente; el efecto del tratamiento antirretrovírico en la prevención de la tuberculosis en los niños; y el tratamiento antirretrovírico óptimo que debe usarse en combinación con un régimen antituberculoso que incluya la rifampicina en los lactantes y niños infectados por el VIH, y el momento óptimo para iniciar la administración de antirretrovíricos en los niños que reciben tratamiento para la tuberculosis.

Las prioridades en materia de investigación en el área de la *integración de los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH* son: las mejores estrategias y los modelos óptimos para integrar y llevar a cabo intervenciones conjuntas contra la tuberculosis y la infección por el VIH, incluido el tratamiento antirretrovírico, en el nivel comunitario y del sector de la salud, cuyos destinatarios sean adultos, niños y familias con tuberculosis e infección por el VIH; los mejores modelos operativos para mejorar y ampliar la capacidad de los laboratorios, incluida la realización de nuevas técnicas diagnósticas de la tuberculosis y pruebas de la sensibilidad a los antimicrobianos, y para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis en todos los niveles asistenciales; y la determinación de los obstáculos para el acceso a la atención de la infección por el VIH y la tuberculosis, y los obstáculos —desde

el punto de vista de los pacientes y de los trabajadores de salud— para que los pacientes infectados por el VIH y el bacilo tuberculoso reciban tratamiento, así como la manera de abordarlos.

Las cuestiones prioritarias reflejan una amplia gama de necesidades que se plantean en la investigación básica, epidemiológica, clínica y operativa. La ejecución de las prioridades de investigación debe beneficiarse de recursos financieros movilizados por conducto del Fondo Mundial para el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, y del Plan de Emergencia para el Alivio del SIDA del Presidente de Estados Unidos, entre otros. Concomitantemente con el aumento del interés científico de la comunidad de investigadores por estas cuestiones, es esencial que los gobiernos nacionales de entornos con recursos limitados mejoren la asignación de fondos. Se considera que las cuestiones prioritarias en materia de investigación que se presentan en este documento sirven de orientación acerca de los temas que necesitan urgentemente del interés de la comunidad científica y de financiamiento para abordar el problema de la epidemia doble de tuberculosis e infección por el VIH.

INTRODUCCIÓN

Bases teóricas

La tuberculosis es la principal causa de muerte de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Al menos una de cada cuatro defunciones de personas infectadas por el VIH puede atribuirse a la tuberculosis, y muchas de estas defunciones tienen lugar en entornos con recursos limitados. Las actividades de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH son esenciales para prevenir, diagnosticar y tratar la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH y la infección por el VIH en los pacientes que padecen tuberculosis, así como para conseguir que los pacientes con tuberculosis seropositivos al VIH sean identificados y tratados adecuadamente. En los últimos años, la ejecución de actividades de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH ha aumentado a escala mundial. Esto ha creado la necesidad de realizar más investigaciones acerca de la manera de prestar servicios integrados y de calidad para la prevención, la atención y el tratamiento de la tuberculosis y de la infección por el VIH, y de este modo evitar defunciones.

En el 2005, se definieron las prioridades en materia de investigación de la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos con recursos limitados en ocasión de una consulta de expertos convocada por el Grupo de Trabajo Mundial sobre la Tuberculosis y la Infección por el VIH de la alianza Alto a la Tuberculosis (1) La consulta se emprendió en colaboración con el Departamento de Alto a la Tuberculosis y el Departamento de VIH/SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (UNDP)/Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)/Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales de la OMS (TDR). Se determinaron cinco áreas de investigación prioritarias: el tratamiento preventivo de la tuberculosis; la profilaxis con cotrimoxazol; el tratamiento antirretrovírico de las personas infectadas por el VIH, que ya padecían o contraen la tuberculosis; la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis; y los nuevos algoritmos diagnósticos y herramientas para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia negativa. También se determinaron temas interrelacionados.

En la consulta se formularon asimismo 30 cuestiones de investigación que podían englobarse en las cinco áreas prioritarias. Se alentó a los asociados, los donantes, los organismos de investigación y los países a que ejecutaran las prioridades en materia de investigación que consideraran cruciales para mejorar el control de la tuberculosis y de la infección por el VIH.

Para determinar si el programa de investigación del 2005 sobre la tuberculosis y la infección por el VIH estimulaba la investigación, en el 2009 se llevó a cabo una revisión bibliográfica en la que se utilizó la base de datos PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos¹ y palabras clave pertinentes a cada una de las 30 cuestiones de investigación. Se encontraron 209 artículos de investigación publicados entre el 2004 y el 2009 (anexo 1). El número de manuscritos publicados pertinentes a las 30 cuestiones aumentó año tras año: de 20 en el 2004 a 56 en el 2009 (anexo 1).

Además de estos estudios publicados, se están realizando ensayos controlados y aleatorizados que abordan algunas de las prioridades que se fijaron en el 2005. Por ejemplo, entre las cuestiones que se están estudiando actualmente en ensayos controlados y aleatorizados se encuentran el momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretrovírico en los pacientes tuberculosos infectados por el VIH, así como las estrategias para mejorar la detección de los casos de tuberculosis. Se prevé que en uno o dos años ya se contará con los resultados de estos ensayos. Además, desde el 2005 la OMS ha publicado dos documentos importantes:

- Directrices sobre la profilaxis con cotrimoxazol de las infecciones relacionadas con el VIH en niños, adolescentes y adultos, en el 2006;
- Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes; Recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados, en el 2007.

Dada la repercusión del programa de investigación del 2005 sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en el estímulo de la publicación de trabajos de investigación, y las actuales necesidades desatendidas, el Grupo de Trabajo Mundial sobre la Tuberculosis y la Infección por el VIH de la alianza Alto a la Tuberculosis, en colaboración con los departamentos de Alto a la Tuberculosis y de VIH/SIDA de la OMS y el TDR, solicitaron la revisión del programa de prioridades en materia de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos con recursos limitados. En esta publicación se presenta el programa de investigación revisado y se explica cómo se lo logró.

Finalidad

Este documento tiene por objeto concientizar acerca de las prioridades en materia de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH (es decir, áreas

¹ Puede consultarse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

que necesitan urgentemente de financiamiento e interés científico), ayudar a coordinar las actividades de promoción de la causa y promover el financiamiento de la investigación. El objetivo es aumentar la ejecución, en entornos con recursos limitados, de intervenciones de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH de gran calidad e integradas. En el documento se describe un programa revisado de prioridades de investigación basado en los últimos datos científicos referentes a seis áreas clave de la coinfección por el bacilo tuberculoso y el VIH (que se tratan en los capítulos 1 a 6):

- prevención de la tuberculosis,
- búsqueda intensificada de casos de tuberculosis,
- tratamiento antituberculoso en personas infectadas por el VIH,
- tuberculosis farmacorresistente e infección por el VIH,
- coinfección materna e infantil por el bacilo tuberculoso y el VIH,
- servicios integrados de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH.

Público destinatario

Este documento está destinado a los investigadores, representantes de organismos de financiamiento, activistas e instancias normativas en los campos de la tuberculosis y la infección por el VIH.

Proceso de elaboración del documento

De marzo a junio del 2009, un grupo de redacción de los departamentos de Alto a la Tuberculosis y de VIH/SIDA de la OMS llevaron a cabo una revisión bibliográfica del estado actual del progreso de la investigación en las seis áreas clave descritas anteriormente, usando para ello la base de datos de PubMed, y detectaron las lagunas de conocimientos existentes en estas áreas fundamentales. Los resultados de la revisión bibliográfica constituyen la base de este documento, que se elaboró con la ayuda de los miembros de un grupo de consulta y un comité de examen. Entre los miembros de estos grupos (que figuran en el apartado "Agradecimientos") se encontraban expertos técnicos en los campos de la tuberculosis y la infección por el VIH, instancias normativas, personas infectadas por el VIH y sus defensores, directores de programas internacionales y nacionales de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH, representantes de organismos donantes y miembros del Departamento de Políticas y Cooperación en materia de Investigaciones de la OMS y el TDR. El contenido del documento también se fundamentó en los

debates mantenidos en la reunión internacional sobre temas de investigación en el campo de la tuberculosis y la infección por el VIH titulada Aceleración y promoción de la investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH: innovación, financiamiento y creación de redes (Cape Town, Sudáfrica, julio del 2009).

Asignación de prioridades a las cuestiones relacionadas con la investigación

La asignación de prioridades a las cuestiones relacionadas con la investigación se basó en su potencial de:

- guiar y acelerar la ejecución universal y eficaz de actividades de colaboración en relación con la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos con recursos limitados;
- prevenir la morbilidad y la mortalidad por tuberculosis en personas infectadas por el VIH.

En junio del 2009, se pidió a los miembros del grupo de consulta y del comité de examen que indicaran las tres principales cuestiones de investigación que considerasen prioritarias en cada una de las seis áreas clave determinadas anteriormente. En octubre del 2009, se había compilado una lista de 77 cuestiones de investigación. Posteriormente se clasificó cada una de estas 77 cuestiones mediante criterios definidos de eficacia, equidad y capacidad de plantear y responder cada cuestión, adaptados de la Iniciativa de Investigación sobre Salud y Nutrición Infantil (2) (anexo 2).

Las puntuaciones finales de la prioridad se obtuvieron en noviembre del 2009 calculando la media de las puntuaciones en cada una de las 77 cuestiones. Las preguntas con las mayores puntuaciones de prioridad se asignaron al capítulo correspondiente de este documento y se enumeran al final de cada capítulo. Estas cuestiones fueron tratadas por el Grupo de Trabajo Mundial sobre la Tuberculosis y la Infección por el VIH de la alianza Alto a la Tuberculosis el 3 de noviembre del 2009.

El método de asignación de prioridades que se usó tiene algunas limitaciones: la función de las personas que no son expertos es limitada, debe detallarse cada cuestión y no es posible clasificar la importancia de una cuestión en relación con otras. No obstante, este método valora los principios de justicia, legitimidad y objetividad; permite que los expertos califiquen independientemente las cuestiones; y documenta el proceso de asignación de prioridades usando un método transparente y repetible que se puede examinar, cuestionar y revisar en cualquier momento.

CAPÍTULO 1: PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS

Las personas infectadas por el VIH afrontan un mayor riesgo de presentar una tuberculosis activa. La *política sobre actividades de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH* de la OMS recomienda una serie de medidas para reducir la carga de tuberculosis en personas infectadas por el VIH (3). Entre estas medidas se encuentran la búsqueda intensificada de casos, el tratamiento preventivo con isoniazida, el control de las infecciones y el tratamiento antirretrovírico. En este capítulo se examinan temas de investigación que podrían mejorar la prevención de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH, como el tratamiento preventivo de la tuberculosis, el control de la infección tuberculosa, el tratamiento antirretrovírico y las vacunas antituberculosas. Además también se trata el tema de los análisis para detectar la infección tuberculosa latente.

1.1 Tratamiento preventivo de la tuberculosis

En metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados se ha demostrado que, en comparación con el placebo, el tratamiento de la tuberculosis (es decir, cualquier medicamento antituberculoso) reduce el riesgo de padecer la tuberculosis activa un 32% en los pacientes infectados por el VIH (riesgo relativo [RR]: 0,68; intervalo de confianza [IC] de 95%: 0,54 a 0,85) y un 62% (RR: 0,38; IC de 95%: 0,25 a 0,57) en las personas con resultados positivos en la intradermorreacción tuberculínica (4). El tratamiento preventivo con isoniazida reduce el riesgo de padecer tuberculosis en 33% (RR: 0,67; IC de 95%: 0,51 a 0,87) en los pacientes infectados por el VIH y con resultados tanto positivos como negativos en la intradermorreacción tuberculínica y hasta 64% (RR: 0,36; IC de 95%: 0,22 a 0,61) en las personas con resultados positivos en la intradermorreacción tuberculínica (5).

El tratamiento preventivo con isoniazida tiene una eficacia similar al tratamiento breve con rifampicina y pirazinamida en personas infectadas o no infectadas por el VIH (6). De manera análoga, un ensayo controlado y aleatorizado realizado en Sudáfrica en pacientes infectados por el VIH y con intradermorreacción tuberculínica positiva no encontró diferencias de eficacia entre regímenes intermitentes de tres meses de rifampicina o rifapentina con isoniazida y el tratamiento preventivo con isoniazida (7).

Se observó que la probabilidad de suspender el tratamiento debido a reacciones adversas fue mayor con las pautas preventivas con múltiples fármacos que con el tratamiento preventivo con isoniazida; a su vez, fue más probable que se suspendiera el tratamiento

por la aparición de reacciones adversas con la isoniazida que con el placebo (5). Los resultados de un ensayo controlado y aleatorizado multicéntrico realizado en Brasil, Canadá y Arabia Saudita mostraron que el tratamiento diario con rifampicina durante cuatro meses —en comparación con la administración diaria de isoniazida durante nueve meses— se asoció a reacciones adversas menos graves en los pacientes infectados y no infectados por el VIH (diferencia de riesgos: 2,3%; IC de 95%: -5% a -0,1%) (8). En un ensayo que se llevó a cabo en Sudáfrica, la isoniazida, tomada continuamente durante un periodo de hasta cuatro años, se asoció a mayores tasas de reacciones adversas graves en comparación con pautas de administración intermitente durante tres meses de rifampicina o rifapentina combinada con isoniazida, o de administración diaria de isoniazida durante seis meses (7).

No se sabe cuánto dura el efecto protector del tratamiento antituberculoso preventivo. En un ensayo efectuado en Uganda, la probabilidad de contraer la tuberculosis, tras cuatro años de seguimiento, fue menor en las personas infectadas por el VIH con intradermorreacción tuberculínica positiva que fueron tratadas con isoniazida durante seis meses, o rifampicina asociada a isoniazida durante tres meses, que en las personas que recibieron el placebo (9). Otros estudios indican que la protección del tratamiento preventivo con isoniazida en personas infectadas por el VIH dura de 18 a 24 meses (10-11).

En algunas revisiones sistemáticas se ha observado que las tasas de reinfección tuberculosa aumentaron en personas infectadas por el VIH y en zonas de gran incidencia de tuberculosis (12-13). En mineros sudafricanos, la infección por el VIH se asoció a un aumento de 19 veces de la incidencia de tuberculosis después de la reinfección, sin que se incrementara la tasa de reactivación de la tuberculosis (14). En zonas con gran exposición a *Mycobacterium tuberculosis* y transmisión elevada de este microorganismo, se observó que el tratamiento preventivo con isoniazida redujo el riesgo de tuberculosis en personas infectadas por el VIH en 82% (RR: 0,18; IC de 95%: 0,04 a 0,83) cuando se administró directamente después de la curación de un primer episodio de tuberculosis y en 55% (RR: 0,45; IC de 95%: 0,26 a 0,78) cuando se administró tiempo después de la curación de un primer episodio de tuberculosis (15-16).

La administración del tratamiento preventivo con isoniazida puede estar limitada por muchos factores, como la dificultad de descartar la tuberculosis activa antes del tratamiento preventivo y la preocupación acerca de la selección de cepas de *M. tuberculosis*

resistentes a la isoniazida. Se llevó a cabo un metanálisis de 12 ensayos controlados y aleatorizados y de un estudio de observación para examinar el riesgo de resistencia a la isoniazida en personas infectadas y no infectadas por el VIH que recibieron tratamiento preventivo con isoniazida durante 6 a 12 meses. En este análisis, ya que el número total de nuevos casos de la tuberculosis farmacorresistente fue pequeño, no podía descartarse que hubiera mayor riesgo de resistencia a la isoniazida (RR: 1,45; IC de 95%: 0,85 a 2,47) (17). Sin embargo, en un ensayo aleatorizado por conglomerados que se llevó a cabo en campamentos mineros en Sudáfrica se encontró que la prevalencia de resistencia a la isoniazida en el primer episodio de tuberculosis y en los episodios de retratamiento fue similar en mineros que anteriormente no estuvieron expuestos al tratamiento preventivo con isoniazida y en los sujetos de referencia (18). No se dispone de datos para evaluar la repercusión del tratamiento preventivo con isoniazida en la resistencia a la isoniazida en el marco habitual de los programas de prevención. Los escasos datos obtenidos en Malawi, Sudáfrica y Zambia mostraron que el cumplimiento del tratamiento preventivo con isoniazida es bajo, entre 24 y 59% (19).

Lagunas de conocimientos detectadas

- Pauta óptima de tratamiento preventivo de la tuberculosis que sea eficaz, segura, bien tolerada y aceptada, y sin interacciones con los principales medicamentos contra el VIH.
 - Tratamiento preventivo antituberculoso óptimo en poblaciones especiales, como las embarazadas y los pacientes con hepatopatías subyacentes (como la hepatitis B o la coinfección por virus de la hepatitis C).
 - Pautas posológicas óptimas del tratamiento antituberculoso preventivo (ciclos repetidos o tratamiento de por vida) en personas que reciben o no tratamiento antirretrovírico.
 - Duración del efecto protector del tratamiento preventivo con isoniazida y otros regímenes preventivos de corta duración con múltiples fármacos.
 - Función del tratamiento preventivo con isoniazida y otros regímenes preventivos de corta duración con múltiples fármacos en la reducción del riesgo de tuberculosis recidivante, ya sea reinfección o reactivación, en las personas infectadas por el VIH.
 - Algoritmos óptimos de tamizaje de la tuberculosis para descartar eficazmente la tuberculosis activa en las personas infectadas por el VIH en entornos con diversas cargas de tuberculosis y de infección por el VIH.
- Pruebas rápidas para descartar la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento preventivo antituberculoso en personas infectadas por el VIH en todos los niveles de inmunodepresión.
 - Efecto del tratamiento preventivo antituberculoso en la aparición de farmacorresistencia, incluido el marco del programa habitual.
 - Modelos operativos para ampliar el tratamiento preventivo con isoniazida en los entornos de atención, en pacientes infectados por el VIH, reciban o no tratamiento antirretrovírico.
 - Seguridad, tolerabilidad, eficacia y repercusión del tratamiento antituberculoso provisional como tratamiento preventivo en la incidencia de tuberculosis y la mortalidad por tuberculosis en personas infectadas por el VIH.

1.2 Control de la infección tuberculosa

La transmisión de *M. tuberculosis* puede tener lugar cuando las personas infectadas por el VIH entran en contacto con casos de tuberculosis infecciosos: en el hogar, en la comunidad, en instituciones colectivas y en centros de salud. La incidencia de infección tuberculosa latente y de tuberculosis en el personal sanitario en centros de atención de salud es superior a la incidencia en la población general. La incidencia de infección tuberculosa latente y de tuberculosis en las personas de instituciones colectivas y en entornos domésticos también es mayor que la incidencia en la población general.

La transmisión de *M. tuberculosis* puede tener lugar en consultorios de atención ambulatoria de personas infectadas por el VIH, salas de urgencias, salas de hospitalización y laboratorios (20). Un estudio de la transmisión de la tuberculosis medida mediante la huella genética de cepas de *M. tuberculosis* transmitidas de pacientes hospitalizados con tuberculosis e infección por el VIH a cobayos que respiraban el aire de la sala descubrió que el 90% de la transmisión de la tuberculosis se debió a los pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente (PFR) que recibieron tratamiento farmacológico subóptimo (21).

Por consiguiente, es esencial contar con métodos sólidos de control de la infección para prevenir la transmisión de *M. tuberculosis* en las personas infectadas por el VIH. La *política de la OMS sobre el control de la infección tuberculosa* incluye actividades de gestión en los niveles nacional e infranacional, así como medidas en el nivel de los establecimientos, incluidas las siguientes (22):

- controles administrativos: selección, separación de los casos infecciosos, precauciones al toser y estadía hospitalaria reducida;
- controles ambientales: sistemas de ventilación naturales o mecánicos e irradiación ultravioleta germicida en las partes altas de las habitaciones;
- intervenciones de protección personal: respiradores y un conjunto de elementos preventivos y asistenciales para el personal sanitario infectado por el VIH.

La aplicación de medidas integrales de control de las infecciones reduce la transmisión de *M. tuberculosis* en centros de atención de salud (23-25). En consecuencia, en todos los establecimientos, ya sean públicos o privados, que atiendan a pacientes que tengan tuberculosis infecciosa, o que presuntamente la padezcan, se deben tomar de inmediato medidas administrativas para el control de las infecciones. También pueden aplicarse otras intervenciones más apropiadas para las condiciones programáticas, ambientales y socioeconómicas de cada establecimiento asistencial (22).

Pocos estudios han investigado la eficacia, en cuanto a la reducción de la transmisión de *M. tuberculosis*, de las medidas de control de las infecciones utilizadas individualmente. Las medidas de control de las infecciones suelen aplicarse conjuntamente, y no cuentan con parámetros apropiados de vigilancia. Un estudio realizado en el Perú descubrió que el hecho de abrir puertas y ventanas, sobre todo en zonas clínicas con techos altos y grandes ventanales, podría asociarse a tasas elevadas de intercambio de aire y reduciría considerablemente el riesgo de transmisión de la tuberculosis en comparación con la ventilación por medios mecánicos (26). Se observó que el uso de luces ultravioleta en una sala de hospital para enfermos con tuberculosis e infección por el VIH con una mezcla adecuada de aire de la habitación reducía significativamente la transmisión de la tuberculosis, en cerca de 70% (27). Sin embargo, el modelo indica que una combinación sinérgica del uso de mascarillas, un tiempo de hospitalización reducido, la mejora de la ventilación, los análisis rápidos de la sensibilidad a los antimicrobianos, el tratamiento antirretrovírico y el aislamiento de la tuberculosis podría prevenir 48% (intervalo de 34%-50%) de los casos de la tuberculosis farmacorresistente (28). Es preciso realizar más estudios para determinar cuáles son las medidas más eficaces de control de las infecciones para prevenir la transmisión de *M. tuberculosis* en el nivel de los establecimientos. También es necesario llevar a cabo estudios para vigilar la ejecución de las medidas de control de las infecciones y su resultado.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Factores predictivos de la infecciosidad de los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH, especialmente en los que padecen tuberculosis farmacorresistente.
- Métodos para detectar la concentración de núcleos goticulares de *M. tuberculosis* viables para facilitar el seguimiento y la evaluación de las medidas de control de la infección tuberculosa.
- Eficacia, incluida la rentabilidad, de cada medida de control de las infecciones en la reducción de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de atención de salud y las instituciones colectivas.
- Mejor combinación de las medidas de control de las infecciones para reducir la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de atención de salud y las instituciones colectivas.
- Modelos operativos para ejecutar y vigilar las medidas de control de las infecciones en los establecimientos de atención de salud y las instituciones colectivas

1.3 Tratamiento antirretrovírico

En países con alta o baja carga de tuberculosis, el uso del tratamiento antirretrovírico se asocia a una reducción sustancial de las tasas de incidencia de tuberculosis en las cohortes de tratamiento, de 54 a 92% (29), tanto en el nivel individual (30) como en el nivel de la población (31-32). Un estudio prospectivo efectuado en Sudáfrica mostró que la incidencia de tuberculosis disminuyó tres veces en el segundo y el tercer año de tratamiento antirretrovírico en comparación con el primer año de tratamiento (13,4/100 y 4,5/100 años-persona respectivamente; valor $p < 0,001$) (33). A pesar de esta reducción importante de la incidencia de tuberculosis con el tratamiento antirretrovírico de gran actividad, el riesgo de tuberculosis a largo plazo en los pacientes que recibían tratamiento antirretrovírico seguía siendo elevado en comparación con la población general (34). También se observó que el riesgo a largo plazo de contraer tuberculosis activa se correlacionaba estrechamente con el periodo de tiempo en que los pacientes tenían números de linfocitos CD4 inferiores a 500 células/mm³ (35). Diversos modelos matemáticos indican que para reducir el número de casos de tuberculosis y las tasas de mortalidad por esta enfermedad sería necesario instaurar el tratamiento antirretrovírico tempranamente en el curso de la infección por el VIH y lograr una cobertura elevada de la población y un gran nivel de cumplimiento (36-37). En el Brasil, las tasas de tuberculosis recidivante, ya

sea por reinfección o por reactivación, se redujeron a la mitad durante el tratamiento antirretrovírico (38). En Sudáfrica, la disminución del riesgo de tuberculosis fue prácticamente igual en los pacientes con y sin antecedentes de tuberculosis que habían recibido tratamiento antirretrovírico (33, 35).

Dos estudios de observación revelaron una mayor reducción del riesgo de tuberculosis en los pacientes con intradermorreacción tuberculínica positiva que recibieron tanto tratamiento preventivo antirretrovírico como isoniazida. La reducción del riesgo de tuberculosis en comparación con los pacientes que no fueron tratados fue de 76% (razón de riesgos ajustada [HRa]: 0,24; IC de 95%: 0,11 a 0,53) en el Brasil y 89% (HRa: 0,11; IC de 95%: 0,02 a 0,78) en Sudáfrica (39-40). Sin embargo, el beneficio mayor obtenido al combinar ambos tratamientos fue pequeño en comparación con el tratamiento antirretrovírico solo.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Repercusión de la instauración temprana de tratamiento antirretrovírico sobre la incidencia de tuberculosis y el riesgo de contraer tuberculosis activa en las áreas de gran prevalencia de tuberculosis.
- Eficacia y seguridad del tratamiento antirretrovírico, solo y administrado junto con el tratamiento antituberculoso preventivo, en la reducción del riesgo de tuberculosis recidivante en personas infectadas por el VIH.

1.4 Vacunas antituberculosas

La vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) se administra al nacer y confiere una protección razonable contra la tuberculosis diseminada, en especial la meningitis tuberculosa, en los diez primeros años de vida. Sin embargo, la eficacia de la BCG en cuanto a la protección de la tuberculosis pulmonar en los adultos varía en todo el mundo. Esta variabilidad de la eficacia puede deberse a la exposición a micobacterias ambientales. Las estrategias para mejorar la eficacia de la vacunación antituberculosa y la prevención de las enfermedades pulmonares activas incluyen el uso de una BCG recombinante y el refuerzo con vacunas de proteínas recombinantes o vacunas de vectores víricos sin capacidad de replicación. El modelamiento matemático indica que esta nueva estrategia de vacunación, de introducirse en el 2015, podría reducir la incidencia de la tuberculosis en un 39 a 52% para el 2050 (41).

Actualmente se están realizando o están a punto

de comenzar ensayos de fase II de vacunas antituberculosas experimentales en diversas poblaciones de África. Se ha demostrado que varias vacunas experimentales antituberculosas son seguras e inmunógenas en personas infectadas por el VIH (42). Sin embargo, los datos sobre la eficacia son limitados. Un subanálisis indicó que *M. vaccae* inactivado, que se utilizó en una serie de inyecciones para reforzar la vacuna BCG, redujo el número de casos de tuberculosis confirmados mediante cultivo en personas infectadas por el VIH en Tanzania (número de linfocitos CD4 de 200-500 células/mm³). Los datos demuestran que con esta estrategia la eficacia de la vacuna es moderada, de 37% (43).

Lagunas de conocimientos detectadas

- Mejor vacuna antituberculosa en los pacientes infectados o no infectados por el VIH, tanto adultos como niños.
- Inocuidad y eficacia de las nuevas vacunas antituberculosas experimentales en adultos y niños infectados por el VIH (incluidos los que sufren una inmunodepresión grave).

1.5 Análisis de la liberación de interferón gamma

Los análisis de la liberación de interferón gamma (IGRA) miden la cantidad de interferón gamma que secretan los linfocitos T humanos sensibilizados después de la exposición a los antígenos de *M. tuberculosis*, principalmente el antígeno ESAT-6 (del inglés *early secreted antigen target*) y CFP-10 (del inglés *culture filtrate protein*). Estos antígenos son más específicos que los antígenos de un derivado proteico purificado, dado que no tienen reacciones cruzadas con la BCG o con el complejo de *M. avium* (44). Por lo tanto, se esperaba que los análisis de la liberación de interferón gamma detectaran la infección tuberculosa latente con más sensibilidad y especificidad que la intradermorreacción tuberculínica tradicionalmente usada. Los análisis de la liberación de interferón gamma tienen la ventaja de que solo es preciso extraer una muestra de sangre, los resultados están disponibles en 24 horas y no es necesario otro contacto clínico para evaluar el resultado de las pruebas (45).

Actualmente existen en el mercado dos medios de diagnóstico basados en el análisis de la liberación de interferón gamma:

- la prueba QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Carnegie, Australia), que mide el interferón gamma directamente en solución;

- el análisis T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido), que mide el interferón gamma y las células que producen esta citocina en un enzimoimmunoanálisis de recuento de puntos (ELISPOT).

En un metanálisis reciente de estos medios de diagnóstico, la especificidad global de QuantiFERON-TB fue de 96% (IC de 95%: 94 a 98%) y la de T-SPOT.TB de 93% (IC de 95%: 86 a 100%). Estas pruebas se realizaron en poblaciones vacunadas con la BCG en las que la especificidad de la intradermorreacción tuberculínica fue escasa y sumamente variable (46). La mayoría de los estudios que evaluaron la especificidad del análisis de la liberación de interferón gamma se han realizado en entornos con baja incidencia de tuberculosis. La sensibilidad global de QuantiFERON-TB fue de 76% (IC de 95%: 72 a 80%) y la de T-SPOT.TB de 90% (IC de 95%: 86 a 93%); casi todos los estudios que evaluaron la sensibilidad del análisis de la liberación de interferón gamma se realizaron en adultos no infectados por el VIH (46).

El desempeño de los análisis de la liberación de interferón gamma en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en adultos o niños infectados por el VIH es un área en la que cada vez se está investigando más. En un estudio realizado en el Senegal, en el que se utilizó un enzimoimmunoanálisis de recuento de puntos (ELISPOT) en personas infectadas por el VIH, se descubrió que la sensibilidad del análisis fue menor cuando disminuyó el número de linfocitos CD4 (47). Un estudio que se llevó a cabo en Zambia en pacientes tuberculosos con baciloscopia positiva mostró una disminución estadísticamente significativa de la sensibilidad de la prueba QuantiFERON_TB en las personas VIH-positivas (63%) en comparación con las personas VIH-negativas (84%) (48). De igual modo, el número bajo de CD4 se asoció a resultados indeterminados o falsamente negativos. También se ha observado escasa concordancia entre los análisis de la liberación de interferón gamma y la intradermorreacción tuberculínica en adultos y niños infectados por el VIH en Sudáfrica (49).

Los análisis de la liberación de interferón gamma tienen algunas limitaciones. Son pruebas de base inmunitaria, por lo que no pueden diferenciar la infección latente de la tuberculosis activa o ya pasada (50). Tampoco pueden identificar a las personas con infección tuberculosa latente, que son las que afrontan el mayor riesgo de evolución hacia la tuberculosis activa, aunque esas personas se beneficiarían del tratamiento antituberculoso preventivo (46). Los análisis de la liberación de interferón gamma exigen contar con tecnología y equipos complejos. Es necesario disponer de sistemas de transporte apropiados o usar

incubadoras portátiles para procesar las muestras de sangre en un plazo de 16 horas desde la extracción. Es posible que estos recursos solo estén disponibles en los hospitales de distrito o de mayor nivel en muchos entornos con recursos limitados. Por último, para realizar los análisis de la liberación de interferón gamma se debe contar con personal de laboratorio especializado y sumamente capacitado (45).

La mayor repercusión de los análisis de la liberación de interferón gamma quizá sea en la detección de la infección tuberculosa latente sin interferencia de la vacunación previa con BCG.

Lagunas de conocimientos detectadas (51)

- Exactitud y fiabilidad de los análisis de la liberación de interferón gamma en el diagnóstico de la infección latente por *M. tuberculosis* y la tuberculosis activa en adultos y niños infectados por el VIH.
- Función de los análisis de la liberación de interferón gamma para mejorar la aplicación eficaz del tratamiento antituberculoso preventivo en personas infectadas por el VIH.
- Identificación de los valores liminales del número de linfocitos CD4 de los análisis de la liberación de interferón gamma en personas infectadas por el VIH.
- Capacidad predictiva de los análisis de la liberación de interferón gamma, en comparación con la intradermorreacción tuberculínica, para identificar con exactitud a las personas infectadas por el VIH con mayor riesgo de progresión de la tuberculosis latente a la tuberculosis activa.
- Función de los análisis de la liberación de interferón gamma para vigilar la respuesta al tratamiento de la tuberculosis latente y la tuberculosis activa en personas infectadas por el VIH.
- Factibilidad, idoneidad, aceptabilidad y rentabilidad del uso a gran escala de los análisis de la liberación de interferón gamma.
- Herramientas más apropiadas en el nivel periférico del sistema de salud para diagnosticar la infección tuberculosa latente en personas infectadas por el VIH.

1.6 Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la prevención de la tuberculosis

CUESTIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN	PUNTUACIÓN
¿Cuál es el algoritmo óptimo de tamizaje de la tuberculosis a utilizarse en diferentes entornos, con distintas cargas de morbilidad por tuberculosis e infección por el VIH, para iniciar de forma segura el tratamiento antituberculoso preventivo?	9,6
¿Cuáles son las mejores intervenciones de control de las infecciones que reducen eficazmente la transmisión de <i>M. tuberculosis</i> (tanto farmacosenible como farmacorresistente) en establecimientos de atención de salud, en el hogar y en la comunidad?	9,0
¿Cuáles son la duración, la seguridad, la eficacia y la rentabilidad óptimas del tratamiento preventivo con isoniazida sola o asociada a tratamiento antirretrovírico en la reducción del riesgo de tuberculosis activa, en comparación con el tratamiento antirretrovírico solo, en personas infectadas por el VIH, en particular en el marco del programa?	8,9
¿Cuán temprano debe instaurarse el tratamiento antirretrovírico (es decir, al alcanzar qué número de linfocitos CD4) en los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH, a fin de lograr la máxima reducción del riesgo de padecer tuberculosis?	8,8
¿Cuáles son los modelos operativos para ampliar el tratamiento preventivo con isoniazida en entornos de atención de la infección por el VIH, incluida la frecuencia del tamizaje de los síntomas, las herramientas de vigilancia y las medidas para mantener un elevado seguimiento del tratamiento por parte del personal sanitario?	8,6
¿Cuál es el régimen óptimo de tratamiento antituberculoso preventivo —en cuanto a la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y la duración de la protección— que debe usarse en los adultos y niños infectados por el VIH y en otras poblaciones especiales, como las embarazadas y las personas con hepatopatías subyacentes?	8,4
¿Cuál es la mejor pauta de administración del tratamiento antituberculoso preventivo en pacientes infectados por el VIH (ciclos repetidos o tratamiento preventivo de por vida)?	8,4
¿Qué repercusión tienen la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del tratamiento antituberculoso provisional (por ejemplo, durante dos meses) en la mortalidad por tuberculosis en personas con infección avanzada por el VIH, ya sea antes o poco después de iniciar el tratamiento antirretrovírico?	8,3
¿Cuáles son los mejores modelos operativos (es decir, prácticos, factibles, fácilmente reproducibles y eficaces), para ejecutar y vigilar las medidas de control de las infecciones en los establecimientos de salud?	8,2
¿Cuál es la mejor vacuna antituberculosa (ya sea la vacuna de refuerzo de la BCG o una nueva vacuna que la sustituya) en cuanto a la respuesta inmunitaria, la inocuidad y la eficacia, para los niños y adultos infectados por el VIH, en todos los niveles de inmunodepresión?	8,1
¿Cuánto perdura el efecto de diferentes asociaciones de tratamiento antituberculoso preventivo (tratamiento preventivo con isoniazida y otros regímenes breves de administración de múltiples fármacos)?	8,1
¿Qué efecto tiene el tratamiento preventivo con isoniazida en la aparición de la farmacorresistencia (especialmente con la isoniazida y la rifampicina)?	7,9
¿Cuál es la mejor herramienta para diagnosticar la infección tuberculosa latente en personas —adultos y niños— infectadas por el VIH en el nivel periférico de atención de salud?	7,5
¿Cuáles son los mejores modelos operativos para evaluar la repercusión de las medidas de control de las infecciones en la reducción de la propagación de <i>M. tuberculosis</i> a los adultos y niños infectados por el VIH?	7,5
¿Cuáles son los mejores modelos de vigilancia para cuantificar la transmisión nosocomial de <i>M. tuberculosis</i> a fin de permitir el seguimiento de las medidas de control de las infecciones?	7,1
¿Cuál es la función del análisis de la liberación de interferón gamma en el diagnóstico de la tuberculosis latente para comenzar el tratamiento antituberculoso preventivo en los pacientes —adultos y niños— infectados por el VIH, en todos los niveles de inmunodepresión?	6,5
¿Cuáles son los mejores métodos de muestreo del aire, en el caso de los núcleos goticulares con bacilos tuberculosos viables, para facilitar la vigilancia y evaluación de las medidas de control de las infecciones?	6,3
¿Cómo se pueden mejorar los análisis de la liberación de interferón gamma, para utilizarlos en los adultos y niños, de modo que puedan diferenciar eficazmente entre la infección y la enfermedad activa?	6,2
¿Cuál son los mejores factores predictivos de la infecciosidad de los pacientes con tuberculosis, incluidos los pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente y con tuberculosis extremadamente farmacorresistente bajo tratamiento?	6,2
¿El uso sistemático y generalizado de respiradores N95, asociado a un programa de análisis del ajuste del respirador en los trabajadores de salud, reduce la transmisión de la tuberculosis en comparación con las prácticas habituales?	5,9

CAPÍTULO 2: BÚSQUEDA INTENSIFICADA DE CASOS DE TUBERCULOSIS

Se debe evaluar a todas las personas infectadas por el VIH para detectar la infección latente por *M. tuberculosis* y la tuberculosis en el momento del diagnóstico inicial de la infección por el VIH y durante el seguimiento. Esto facilitará la instauración del tratamiento antituberculoso preventivo y curativo, y mejorará la seguridad del inicio del tratamiento antirretrovírico (3). En este capítulo se examinan los temas relativos a la investigación y las nuevas tecnologías que podrían contribuir a mejorar la búsqueda de casos y el tratamiento de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH.

2.1 Tamizaje clínico y algoritmos de diagnóstico

Una tos crónica aislada que dure de dos a tres semanas puede ser un factor predictivo de la tuberculosis carente de sensibilidad en las personas infectadas por el VIH. Para diagnosticar la tuberculosis es preciso que se presente una combinación de síntomas (52-58); sin embargo, no se sabe cuál es la combinación de síntomas más apropiada.

Se han realizado varios estudios transversales en diversos entornos para evaluar los métodos de tamizaje. El tamizaje consistió normalmente en una evaluación de múltiples síntomas, con o sin radiografía de tórax. Los resultados de estos estudios han sido extremadamente variables en cuanto a la sensibilidad y especificidad, y probablemente se han visto afectados por las cifras de linfocitos CD4 (56, 58). La tuberculosis activa se definió de diferente forma en estos estudios. Las definiciones abarcaron desde un cultivo de *M. tuberculosis* positivo o una baciloscopia de esputo positiva hasta la respuesta al tratamiento antituberculoso. Otras limitaciones de estos estudios fueron la inclusión de pacientes preseleccionados con presunta tuberculosis, y el hecho de que los estudios realizados en entornos de referencia u hospitalarios, o en centros de estudio únicos, apenas fueran generalizables.

La función de la radiografía de tórax en el diagnóstico de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH sigue estando poco clara. En un estudio realizado en Sudáfrica se descubrió que la radiografía torácica aumentó la sensibilidad del tamizaje hasta 91% (52). En Etiopía, el tamizaje mediante radiografías de tórax tuvo una sensibilidad de 60% y una especificidad de 83%. Los autores calcularon que otro 10% de todos los casos de tuberculosis se habría detectado si se hubiera realizado una radiografía de tórax en todas las personas infectadas por el VIH sometidas a tamizaje de la tuberculosis (56). En Camboya, una radiografía de tórax anormal resultó ser un importante factor predictivo de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa

(razón de posibilidades ajustada [ORa]: 4,9; IC de 95%: 2,7 a 8,6). No obstante, la variabilidad de criterio entre los encargados de interpretar las radiografías fue considerable; 51% de las radiografías de tórax fueron clasificadas como anormales en los centros donde se realizaron, en comparación con el 19% de las sometidas a evaluación externa (59). Por el contrario, en un estudio que se llevó a cabo en Botswana, solo 0,2% de las personas infectadas por el VIH que se sometieron a tamizaje de la tuberculosis presentaron resultados indicativos en la radiografía torácica (60). En Sudáfrica, la sensibilidad de las radiografías de tórax no fue suficiente para mejorar el diagnóstico clínico de la tuberculosis (53). La radiografía de tórax fue normal hasta en 29% de los pacientes infectados por el VIH y con tuberculosis con cultivo de esputo positivo, y se observó una proporción mayor de resultados radiográficos normales en los pacientes con inmunodepresión grave (61-64).

Varios estudios también han notificado casos de tuberculosis confirmada mediante cultivo en pacientes con infección por el VIH asintomáticos (65), así como tasas elevadas de tuberculosis no diagnosticada en la comunidad (57, 66). No está claro que importancia pueden tener los cultivos positivos en los pacientes asintomáticos; quizá indiquen la progresión de la enfermedad clínica o la excreción pasajera de *M. tuberculosis* en pacientes que más tarde se curan espontáneamente o pasan a tener una infección tuberculosa latente. Como alternativa, tales resultados de los cultivos pueden deberse a errores de laboratorio o de transcripción.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Algoritmo óptimo para diagnosticar la tuberculosis con gran sensibilidad, especificidad y valores predictivos, que pueda aplicarse en diferentes entornos y en pacientes con diferentes cargas de morbilidad de tuberculosis y de infección por el VIH.
- Cuándo, dónde y quién debe aplicar el algoritmo de la tuberculosis y con qué frecuencia.
- Repercusión de la ejecución de un algoritmo basado en datos probatorios para diagnosticar la tuberculosis en la reducción de la incidencia de tuberculosis y de la mortalidad por tuberculosis en las personas infectadas por el VIH.
- Función de la radiografía de tórax como ayuda en el diagnóstico de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH.
- Factores predictivos clínicos y mejores métodos de tamizaje de la tuberculosis en pacientes asintomáticos.

2.2 Herramientas de diagnóstico de la tuberculosis

La baciloscopia sigue siendo la piedra angular del diagnóstico de la tuberculosis en los entornos con recursos limitados. Sin embargo, la sensibilidad de esta prueba puede ser muy baja, incluso de 20%, en pacientes infectados por el VIH y niños (67). El cultivo de las micobacterias como herramienta de diagnóstico de la tuberculosis tiene varias ventajas: es más sensible que la baciloscopia, y permite hacer un diagnóstico definitivo en caso de tuberculosis con baciloscopia negativa y realizar pruebas de la sensibilidad a los antimicrobianos. Las desventajas del cultivo de micobacterias son que requiere el transporte de muestras, instalaciones de bioseguridad complejas y técnicos de laboratorio capacitados.

La tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa es común en la población infectada por el VIH. Se asocia a resultados terapéuticos deficientes y a una mortalidad temprana excesiva en comparación con la tuberculosis con baciloscopia positiva; asimismo, se asocia a un diagnóstico tardío (68). Los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa pueden contribuir a la transmisión de la tuberculosis (69).

Actualmente se están desarrollando, o se están evaluando en el laboratorio o en sobre el terreno, varias herramientas diagnósticas nuevas para mejorar la detección de los casos de tuberculosis y el análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos.

2.2.1 Microscopia

Diversas revisiones sistemáticas han indicado que el uso de la sedimentación con hipoclorito de sodio (lejía) mejora el rendimiento y la sensibilidad de la baciloscopia convencional (67). Estudios realizados en entornos con gran prevalencia de infección por el VIH han revelado que la adición de lejía doméstica al esputo, seguida por la sedimentación de un día para otro, aumentó el número de casos de tuberculosis detectados hasta 17% (70-72).

La baciloscopia de los esputos iniciales consiste en la obtención y el examen de las dos primeras muestras de esputo de un mismo día. Se encontró que el rendimiento de este método es similar a la estrategia habitual de obtención de una muestra en el acto y otra en la madrugada del día siguiente, en los pacientes con tos crónica (73).

Se observó que la baciloscopia mediante microscopia por fluorescencia es más sensible que la baciloscopia convencional (10% por término medio) (74). Sin

embargo, dos estudios en los que se comparó la microscopia de fluorescencia y la baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen en muestras de personas infectadas por el VIH descubrieron una diferencia de sensibilidad de 37% y un aumento gradual del rendimiento de 26% (75-76). Se está evaluando, tanto en la microscopia óptica como en la microscopia de fluorescencia, el uso de diodos emisores de luz (leds), que reduce el consumo de electricidad y mejora la aceptación por parte de los técnicos de laboratorio.

2.2.2 Métodos basados en el cultivo

Dado que el periodo de replicación de *M. tuberculosis* es prolongado, los cultivos en medios sólidos deben incubarse durante 2 a 8 semanas antes de que las colonias sean visibles. Por el contrario, con los sistemas de cultivo en medios líquidos que dependen de la detección no radiométrica del crecimiento de *M. tuberculosis* se obtienen resultados en 7 a 16 días (68, 77). No obstante, el uso de sistemas de cultivo líquidos en entornos con recursos limitados es aún restringido. La incapacidad para realizar técnicas de cultivo rápido limita el diagnóstico inmediato y el tratamiento de tuberculosis farmacosenible y farmacorresistente.

Se observó que la prueba de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos mediante observación microscópica (MODS) —una técnica manual de cultivo en medio líquido de bajo costo— tenía gran sensibilidad y especificidad y que detectaba *M. tuberculosis* mucho más rápidamente que el cultivo automatizado en medio líquido o el cultivo convencional en medio sólido (78). Esta técnica se ha probado en el marco de la investigación en entornos con gran prevalencia de infección por el VIH, como Brasil, Etiopía y Honduras (79-80). Sin embargo, la prueba de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos mediante observación microscópica todavía no se ha validado en un contexto programático, en particular en personas infectadas por el VIH. El control de calidad y la variabilidad entre los observadores quizá sean también temas que deban abordarse en el marco programático.

Asimismo se han obtenido otras técnicas de cultivo en medios sólidos, como el ensayo colorimétrico de la timidina-cinasa, el ensayo de la nitrato-reductasa y el cultivo en capa fina de agar. Estos métodos pueden usarse para detectar el crecimiento de las micobacterias antes de que aparezcan colonias visibles, o para indicar visualmente la resistencia a la isoniazida y la rifampicina (81). Es necesario realizar estudios para validar su uso tanto en el marco programático como en poblaciones donde la infección por el VIH es prevalente.

La prueba rápida de determinación de la especie mediante tiras reactivas puede detectar un antígeno específico de la tuberculosis (MPB64) a partir de cultivos positivos en medios sólidos o líquidos para confirmar la presencia de *M. tuberculosis* y diferenciar su crecimiento del de otras micobacterias presentes en el cultivo. La prueba proporciona resultados en 15 minutos y es sumamente sensible (98,6%) y específica (97,9%) (45).

2.2.3 Técnica de amplificación de genes

Las pruebas de amplificación del ácido nucleico detectan el ácido nucleico micobacteriano en 3-6 horas, generalmente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Las estimaciones de la precisión de los ensayos comerciales y no comerciales para la detección de *M. tuberculosis* en el esputo realizadas en varios metanálisis han arrojado resultados muy variables (82-83). La investigación sobre el análisis de amplificación isotérmica del ADN mediada por bucles (LAMP) es todavía muy limitada.

El dispositivo MTB Xpert (Cepheid, California, Estados Unidos) es un prometedor sistema plenamente automatizado que se basa en la detección molecular de *M. tuberculosis*. Este sistema puede detectar *M. tuberculosis* en la mayoría de las muestras con baciloscopia negativa, así como la resistencia a la rifampicina en 90 minutos (84). La sensibilidad del análisis fue de 90,2% (IC de 95%: 84,9 a 93,8%) en tres pruebas en la detección de la tuberculosis con baciloscopia negativa y confirmada mediante cultivo y de 97,6% (IC de 95%: 94,4 a 99,0%) en la identificación de las bacterias resistentes a la rifampicina, en comparación con las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los antimicrobianos. Hay indicios preliminares de que este sistema quizá se podrá adaptar para realizar también el análisis de la carga vírica del VIH.

La prueba FASTPlaque TB (Biotec Laboratories, Ipswich, Reino Unido) usa la tecnología de amplificación de bacteriófagos. Este sistema ha sido adecuadamente analizado, entre otros en entornos con tasas elevadas de infección por el VIH, pero los resultados obtenidos han sido contradictorios (68).

La OMS ha aprobado el uso de dos análisis moleculares de sondas en línea comercializados que usan la reacción en cadena de la polimerasa del ácido desoxirribonucleico (ADN), y a continuación la hibridación del ADN, para detectar *M. tuberculosis* y mutaciones comunes en *M. tuberculosis* asociadas a la resistencia a la rifampicina y la isoniazida (Genotype MDRTBplus, Hain Lifescience, Alemania, e INNO-

LiPA Rif.TB, Innogenetics NV, Bélgica) (85). Ambas tecnologías pueden reducir el tiempo que transcurre hasta que se llega al diagnóstico y el periodo de análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos a dos días si se realiza directamente a partir de esputos de los pacientes con baciloscopia positiva. Para realizar los análisis moleculares de sondas en línea es preciso contar con una infraestructura de laboratorio adecuada para llevar a cabo la RCP: salas separadas para la preparación y el análisis de las muestras, materiales y métodos apropiados para la eliminación de desechos, personal adecuadamente capacitado y control de calidad externo, entre otros requisitos. Se está evaluando la adición del análisis de secuencias de *M. tuberculosis* asociadas a la resistencia a las fluoroquinolonas y a inyectables, que permitirá que los análisis de sondas en línea detecten *M. tuberculosis* extremadamente farmacorresistente (86).

2.2.4 Otras pruebas diagnósticas y análisis inmediatos

Una revisión sistemática que evaluó la precisión de las pruebas diagnósticas de determinación de anticuerpos comercializadas ha encontrado que tales pruebas tienen una sensibilidad limitada y una especificidad inconstante (87). La especificidad fue mayor en los voluntarios sanos que en los presuntos casos de tuberculosis, y los datos fueron demasiado escasos para determinar la precisión de los análisis en pacientes con baciloscopia negativa o en adultos y niños infectados por el VIH.

Se están realizando estudios para desarrollar marcadores biológicos que puedan indicar que existe una tuberculosis activa y que permitan vigilar la respuesta al tratamiento (curación y recaída). Sin embargo, es preciso mejorar las pruebas disponibles, evaluarlas y validarlas, especialmente en las personas infectadas por el VIH. Entre los marcadores biológicos experimentales que podrían dar lugar a nuevos medios diagnósticos se encuentran la detección del crecimiento de micobacterias en el esputo, la detección de antígenos específicos de *M. tuberculosis* (por ejemplo, AG85), la detección del ADN de *M. tuberculosis* en el esputo o la orina, la detección de la inactivación de *M. tuberculosis* inmunitaria o mediante fármacos en cultivos de células sanguíneas humanas o en sangre humana, y los inmunoensayos sumamente multiplexados que caracterizan las respuestas del huésped a la infección por *M. tuberculosis* (88).

Las pruebas diagnósticas inmediatas que pueden usarse en establecimientos periféricos están en las primeras etapas de desarrollo. Ejemplos de estos tipos

de pruebas son la detección de antígenos en orina mediante tiras reactivas y la aplicación de antígenos mediante parches transdérmicos para realizar la prueba cutánea a la tuberculina (45, 64). También se están realizando investigaciones sobre la prueba diagnóstica del aliento, basada en la detección de moléculas orgánicas volátiles.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Desarrollo de una herramienta diagnóstica inmediata que sea rápida, sencilla y exacta y pueda utilizarse con todos los pacientes, incluidos los niños y las personas infectadas por el VIH, y en todos los tipos de tuberculosis.
- Eficacia del algoritmo revisado de la OMS para la tuberculosis con baciloscopia negativa y la tuberculosis extrapulmonar sobre la mortalidad en los pacientes infectados por el VIH con presunta tuberculosis.
- Exactitud de una ejecución integral de técnicas de baciloscopia (sedimentación con lejía, concentración, microscopia de fluorescencia, etcétera) en el marco del programa.
- Evaluación a gran escala de las herramientas diagnósticas más prometedoras actualmente disponibles para el diagnóstico rápido de la tuberculosis, incluido el diagnóstico de la farmacorresistencia y de los pacientes con baciloscopia negativa en el marco del programa.
- Investigación de los marcadores biológicos para distinguir la infección y la enfermedad y para vigilar la respuesta al tratamiento.
- Desarrollo de plataformas diagnósticas multifuncionales que permitan realizar pruebas simultáneas o análisis secuenciales rápidos de la infección y la afección por el bacilo tuberculoso y el VIH.

2.3 Cuestiones prioritarias en materia de investigación en el área de la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis

CUESTIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN	PUNTUACIÓN
¿Cuál es la prueba inmediata, simple y rápida, para el diagnóstico mediante tiras reactivas de todos los tipos de tuberculosis (tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva y negativa, tuberculosis extrapulmonar farmacosensible y farmacorresistente) en todos los pacientes, incluidos los niños y las personas infectadas por el VIH?	9,7
¿Cuál es el algoritmo óptimo de tamizaje y diagnóstico de la tuberculosis a utilizarse en todos los entornos, con diferentes cargas de afección por el VIH y por el bacilo tuberculoso, que permita hacer el tamizaje de todas las formas de tuberculosis y que pueda integrarse en la atención habitual?	9,1
¿Qué repercusión programática tienen las herramientas de diagnóstico más prometedoras de las que actualmente se dispone para el diagnóstico rápido de la tuberculosis, incluido el diagnóstico de la farmacorresistencia y de los pacientes con baciloscopia negativa identificados mediante estudios de evaluación a gran escala?	9,1
¿Cuáles son los mejores modelos operativos para la búsqueda mejorada de casos de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH en los establecimientos de atención a personas infectadas por el VIH y en el nivel de la comunidad, en entornos de alta y de baja prevalencia de infección por el VIH?	8,7
¿Cuál es el momento y la frecuencia óptima de realización del tamizaje sistemático de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH?	8,7
¿Cuál es el mejor modelo para eliminar el retraso en el diagnóstico y acelerar el inicio del tratamiento antituberculoso usando las herramientas existentes, incluida la eficacia del algoritmo revisado de la OMS para la tuberculosis con baciloscopia negativa sobre la mortalidad en los pacientes infectados por el VIH con presunta tuberculosis?	8,6
¿Cuál es la función de la localización de contactos en la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis (y de infección por el VIH) en el nivel de la población?	7,8
¿Cuáles son las mejores plataformas de diagnóstico multifuncionales que permiten realizar pruebas simultáneas o secuenciales rápidas para la detección de la tuberculosis y la infección por el VIH?	7,7
¿Cómo se puede detectar mejor la tuberculosis subclínica y extrapulmonar en las personas coinfectadas y no coinfectadas por el VIH?	7,4
¿Cuáles son los mejores marcadores biológicos de la tuberculosis para distinguir la infección y la enfermedad y para vigilar la respuesta al tratamiento?	7,1
¿Cuál es la definición, la prevalencia verdadera, la evolución natural y la importancia de la tuberculosis subclínica, en particular en personas infectadas por el VIH?	6,5

CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH

Los pacientes con tuberculosis e infección por el VIH deben recibir tratamiento antirretrovírico cuanto antes. En este capítulo se examinan los temas de investigación relativos a la administración de tratamiento antirretrovírico a los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH. Entre estos temas de investigación se encuentran la combinación óptima de tratamiento antirretrovírico y antituberculoso y el momento óptimo para iniciar el tratamiento. También se examinan otros temas relativos al tratamiento, como la reconstitución del sistema inmunitario y el síndrome inflamatorio.

3.1 Combinaciones de fármacos antirretrovíricos y antituberculosos

Para lograr resultados satisfactorios en pacientes infectados por el VIH que padecen tuberculosis es preciso utilizar pautas óptimas para el tratamiento tanto de la infección por el VIH como de la tuberculosis. En general, en el tratamiento de primera línea de la infección por el VIH deben administrarse tres antirretrovíricos de dos clases farmacológicas. El tratamiento de segunda línea de los pacientes con infección por VIH farmacorresistente es más complicado, y puede ser necesario administrar tres o cuatro medicamentos de diferentes clases. En la mayoría de los entornos, el tratamiento de primera línea de la infección por el VIH recomendado incluye un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (efavirenz o nevirapina), junto con dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. El tratamiento de la infección por VIH farmacorresistente se basa en los inhibidores de la proteasa del VIH, que en general incluyen el ritonavir como fármaco potenciador, para aumentar las concentraciones del fármaco mediante la inhibición del metabolismo por la isoenzima 3A del citocromo P450 (CYP). El tratamiento de la infección por el VIH solo resulta satisfactorio cuando el paciente puede cumplir la pauta terapéutica y la tolera, y cuando el fármaco mantiene concentraciones que impiden la aparición del VIH farmacorresistente.

La rifampicina es una de las piedras angulares de la pauta ordinaria de tratamiento antituberculoso, incluidos los regímenes para las personas infectadas por el VIH. Dado que la rifampicina es un inductor potente del sistema enzimático hepático del citocromo P450, su administración en el tratamiento de primera o de segunda línea de la infección por el VIH altera las concentraciones de los fármacos antirretrovíricos metabolizados por esta vía. Es importante señalar

que la rifampicina reduce las concentraciones de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y de los inhibidores de la proteasa del VIH. A continuación se presenta un breve resumen de lo que se sabe acerca de estas interacciones.

3.1.1 Rifampicina y nevirapina

La eliminación de la nevirapina varía con el sexo, la presencia de coinfección por el virus de la hepatitis B y la zona geográfica (por ejemplo, es mayor en los pacientes de América del Sur y de países occidentales que en los pacientes de Tailandia y Sudáfrica) (89). Además, la biodisponibilidad de la nevirapina disminuye 20-55% cuando se administra junto con la rifampicina (90).

Cada vez se cuenta con más datos, obtenidos en ensayos controlados y aleatorizados y en estudios observacionales de cohortes, que confirman que el uso concomitante de rifampicina y nevirapina hace que las concentraciones plasmáticas de esta sean infraterapéuticas a corto plazo (91-95). Sin embargo, los resultados acerca de las consecuencias de la administración concomitante de rifampicina y nevirapina en la supresión virológica son contradictorios. En un estudio realizado en Tailandia, los pacientes que recibieron solo nevirapina mostraron a las 144 semanas resultados virológicos similares a los de los pacientes tratados con nevirapina más rifampicina (96). Se observó un exceso de fracasos virológicos (ácido ribonucleico [ARN] del VIH ≥ 400 copias/ml) a los 18 meses en pacientes de Sudáfrica que recibieron rifampicina al comienzo del tratamiento con nevirapina, en comparación con los pacientes que solo recibieron nevirapina (94). Ninguno de los estudios aportó datos sobre el uso anterior de nevirapina en dosis únicas para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH. Se observó que el uso de dosis únicas de nevirapina aumentaba la tasa de mutaciones asociadas a la resistencia a la nevirapina, y que comprometía el éxito del tratamiento posterior de la madre y el niño con regímenes antirretrovíricos que incluyen inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (97).

Se ha sugerido que se podría aumentar la dosis habitual de la nevirapina (es decir, 200 mg dos veces al día) para contrarrestar la reducción de las concentraciones plasmáticas de nevirapina debido a la administración concomitante de rifampicina. Además, un estudio de modelamiento que se llevó a cabo en Sudáfrica, y se basó en mediciones farmacocinéticas

en pacientes que recibieron dosis ordinarias de nevirapina y rifampicina, indicó que la dosis de 300 mg dos veces al día quizá sea la óptima para obtener las concentraciones séricas recomendadas de nevirapina en la mayoría de los pacientes (98). De manera análoga, en un pequeño estudio farmacocinético de siete pacientes con tuberculosis infectados por el VIH efectuado en la India, el aumento de la dosis de nevirapina a 300 mg dos veces al día dio lugar a concentraciones terapéuticas de nevirapina sin que se produjera hepatotoxicidad (99).

Pese a todo, hay una renuencia general a aumentar la dosis ordinaria de la nevirapina, debido a la preocupación respecto a la hepatotoxicidad. En un ensayo controlado y aleatorizado realizado en Tailandia, el aumento de la dosis de nevirapina a 600 mg al día después de administrar una dosis de carga de 400 mg se asoció a una incidencia mayor de reacciones de hipersensibilidad (25% en el grupo de 600 mg y 6% en el grupo de la dosis ordinaria) (93).

Por último, debido a la preocupación respecto a la toxicidad hepática sintomática y la erupción cutánea grave, no se recomienda administrar nevirapina a mujeres que no han recibido anteriormente tratamiento antirretrovírico y cuyo número de linfocitos CD4 es superior a 250 células/mm³, o a hombres con un número de CD4 superior a 400 células/mm³ (100).

3.1.2 Rifampicina y efavirenz

Se ha demostrado que la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de efavirenz en un 20-25% (90), lo que podría causar el fracaso virológico. En estudios realizados en personas infectadas por el VIH se demostró que el aumento de la dosis de efavirenz de 600 a 800 mg podía superar la reducción de las concentraciones de efavirenz (101-102). Sin embargo, rara vez se puede ajustar la dosis de los antirretrovíricos en entornos con recursos limitados, y se sigue tratando con 600 mg de efavirenz a muchos pacientes con tuberculosis e infección por el VIH.

En Sudáfrica, se observó una gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas de efavirenz en una cohorte de 20 pacientes con tuberculosis infectados por el VIH que recibían 600 mg de efavirenz junto con rifampicina. A pesar de la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de efavirenz, 80% de los pacientes tenían una carga vírica indetectable a los 6 meses y 65% tenían una carga vírica indetectable a los 21 meses (103). Otro estudio retrospectivo que se llevó a cabo en Sudáfrica comparó los resultados virológicos de las personas infectadas por el VIH que

recibían tratamiento antirretrovírico a base de efavirenz (600 mg), recibieran o no rifampicina como parte del tratamiento antituberculoso, y encontraron que la tasa de fracaso virológico fue similar con ambos regímenes (ORa del fracaso virológico: 1,1; IC de 95%: 0,8 a 1,5) (94). Un estudio realizado en la India reveló que la administración concurrente de rifampicina no afectaba las concentraciones plasmáticas de efavirenz cuando se administraba en dosis de 600 mg/d ni las respuestas clínicas e inmunitarias al tratamiento. Sin embargo, los polimorfismos del gen CYP2B6 influyeron significativamente en las concentraciones plasmáticas de efavirenz (104). En un ensayo controlado y aleatorizado que se llevó a cabo en Tailandia, no se encontró diferencia alguna en las concentraciones plasmáticas ni en el tiempo transcurrido hasta que la carga vírica fuera indetectable cuando se administró efavirenz en dosis de 600 u 800 mg a pacientes tratados conjuntamente con rifampicina (105).

Aunque los datos probatorios indican que las dosis habituales de 600 mg de efavirenz son adecuadas cuando se coadministra con la rifampicina, el uso de efavirenz es restringido en entornos con recursos limitados, dado su costo elevado. Además, el potencial teratogénico del efavirenz, en particular durante el primer trimestre de embarazo, hace que no sea adecuado usarlo en mujeres en edad fecunda, una población muy afectada por el VIH en el África subsahariana.

3.1.3 Comparación de la nevirapina y el efavirenz en la administración concurrente de rifampicina

Un ensayo controlado y aleatorizado comparó dosis ordinarias de efavirenz y el tratamiento antirretrovírico a base de nevirapina en pacientes con tuberculosis e infección por el VIH que recibían rifampicina. Este estudio demostró que la dosis de 600 mg de efavirenz una vez al día era adecuada para suprimir la carga de VIH, a pesar de la variabilidad entre pacientes en cuanto a las concentraciones séricas de los fármacos (106). La nevirapina, en la dosis ordinaria de 200 mg dos veces al día, suprimió también eficazmente la carga vírica (73,2%); a este respecto, el efavirenz fue superior (71,8%), aunque no de forma estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Se consideró como supresión de la carga vírica un valor de ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48.

Estudios de observación anteriores han arrojado resultados contradictorios acerca de la eficacia del efavirenz y la nevirapina administrados con y sin rifampicina. Un estudio de cohortes realizado en Botswana no reveló ninguna diferencia en los

resultados inmunitarios y virológicos a lo largo del primer año de tratamiento con efavirenz y de tratamiento antirretrovírico a base de nevirapina administrados concomitantemente con rifampicina o sin ella (107). Por el contrario, los resultados virológicos en los pacientes de Sudáfrica fueron menos favorables cuando comenzaron el tratamiento con nevirapina mientras estaban recibiendo ya tratamiento antituberculoso a base de rifampicina, en comparación con los que comenzaron la administración de efavirenz después de la rifampicina (94). De igual modo, los resultados virológicos en estos pacientes fueron peores que en aquellos que iniciaron el tratamiento antituberculoso mientras ya recibían nevirapina o tratamiento antirretrovírico a base de efavirenz. Todos estos estudios tuvieron un periodo de seguimiento breve para medir la actividad antivírica. Ningún estudio ha investigado el uso a corto plazo de efavirenz durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina y a continuación la reanudación de la administración de nevirapina tras concluir el tratamiento antituberculoso.

Un ensayo clínico aleatorizado examinó la eficacia de pautas de administración de fármacos una vez al día concomitantemente con la rifampicina. Con un régimen de administración una vez al día de didanosina, lamivudina y nevirapina, en comparación con la administración de didanosina, lamivudina y efavirenz una vez al día, fue mayor la frecuencia de fracaso virológico (38/57 y 50/59 pacientes, respectivamente; carga vírica indetectable a las 24 semanas, $p = 0,038$) y de fallecimiento (11/57 y 5/59, respectivamente) (108). Sin embargo, en este estudio se administró la nevirapina en dosis de 400 mg una vez al día y no en la dosis habitual de 200 mg dos veces al día; es probable que esto influyera en su menor actividad.

Los informes de la seguridad y la tolerabilidad de estas pautas terapéuticas variaron de unos estudios de observación a otros. En algunos no se encontró ninguna diferencia en cuanto a las reacciones adversas entre la nevirapina y el efavirenz cuando se administraron con la rifampicina (94, 107, 109); en otros, se observaron mayores tasas de hepatotoxicidad con la nevirapina (110).

3.1.4 Rifampicina e inhibidores de la proteasa

Cuando la rifampicina se administra con inhibidores de la proteasa y sin dosis de carga de ritonavir, se observa una reducción de las concentraciones de los inhibidores de la proteasa de hasta 90%. Estudios farmacocinéticos del saquinavir (111-112), lopinavir (113) y atazanavir (114) —todos ellos potenciados con ritonavir y coadministrados con la rifampicina—

mostraron que las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la proteasa fueron muy variables y principalmente subterapéuticas. Estos estudios, la mayoría de los cuales se realizaron en voluntarios sanos, también revelaron una elevada incidencia de reacciones adversas graves, que implicaron la suspensión del fármaco cuando se administró junto con la rifampicina.

3.1.5 Pautas con tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa

Las pautas de tratamiento con tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa para el tratamiento de primera línea de la infección por el VIH evitan la interacción entre los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y la rifampicina. Sin embargo, un ensayo en el que participaron 1147 personas infectadas por el VIH en los Estados Unidos indicó que la eficacia virológica de estas pautas era menor que la de regímenes con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (115). En un estudio de observación se investigó la pauta con tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (abacavir, zidovudina y lamivudina) en pacientes con tuberculosis infectados por el VIH, y se observó que se alcanzó el éxito virológico (ARN del VIH < 50 copias/ml) en 76% de los pacientes al cabo de 24 semanas. No se registraron reacciones de hipersensibilidad (116).

3.1.6 Pautas de tratamiento a base de rifabutina

La rifabutina, un derivado semisintético de la rifampicina, es un inductor menos potente del sistema del citocromo P450 y ha sido administrada con éxito a personas que recibían también tratamiento antirretrovírico con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa. En una revisión sistemática no se encontró ninguna diferencia entre la rifabutina y las pautas de tratamiento antituberculoso a base de rifampicina en cuanto a la eficacia, que se evaluó mediante la conversión del cultivo de esputo al cabo de dos, tres o seis meses (117). No obstante, los datos que se examinaron en esta revisión del tratamiento antituberculoso procedieron principalmente de estudios en pacientes que no estaban infectados por el VIH. Un estudio retrospectivo reveló que los cambios en las tasas de recaída de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH no se relacionaron con el uso de rifampicina o de rifabutina (118).

Las concentraciones de rifabutinina pueden verse afectadas por los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa, por lo que puede ser preciso ajustar la dosis (119). No obstante, los datos que apoyan las recomendaciones actuales respecto al ajuste de la dosis se obtuvieron principalmente en estudios realizados en personas de raza blanca. Se han registrado casos de recidivas de la tuberculosis resistente a la rifamicina en pacientes infectados por el VIH que recibieron las dosis recomendadas de rifabutinina coadministrada con inhibidores de la proteasa potenciados (120). Actualmente se están llevando a cabo en Sudáfrica y Viet Nam estudios farmacocinéticos en los que se está investigando el uso de rifabutinina en diversas dosis, coadministrada con efavirenz y nevirapina y con lopinavir o indinavir potenciados por el ritonavir.

El efecto de la rifabutinina sobre las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la proteasa es menor que el de la rifampicina. Por consiguiente, se ha señalado a la rifabutinina como un fármaco que podría sustituir a la rifampicina en personas infectadas por el VIH tratadas con un inhibidor de la proteasa potenciado por el ritonavir. Se agregó la rifabutinina a la lista de medicamentos esenciales de la OMS para hacer que fuera más disponible y asequible en entornos con recursos limitados (121), aunque la ausencia de una formulación farmacéutica de rifabutinina junto con otros antituberculosos quizá limite su uso en estos entornos.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Regímenes de tratamiento antirretrovírico de primera y segunda línea óptimos en cuanto a la inocuidad, tolerabilidad, eficacia, dosificación óptima y aspectos operativos, a utilizar concomitantemente con una pauta de tratamiento a base de rifampicina. Lo ideal es que estas combinaciones óptimas reduzcan al mínimo el desarrollo de farmacoresistencia del VIH y de recaídas de la tuberculosis.
- Regímenes óptimos de tratamiento concomitante para las mujeres en edad fecunda y los niños.
- Mayor conocimiento de la farmacocinética de las combinaciones de fármacos antirretrovíricos y antituberculosos que más se utilizan, a fin de definir mejor las interacciones farmacológicas y las concentraciones de los fármacos que pueden alcanzarse.
- Uso combinado de nuevos fármacos contra el VIH junto con pautas antituberculosas ya existentes o nuevas.

- Dosificación óptima, inocuidad, tolerabilidad, eficacia y aspectos operativos de la rifabutinina en personas infectadas por el VIH, con y sin tratamiento antirretrovírico (inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).

3.2 Momento óptimo para comenzar el tratamiento antirretrovírico en pacientes con tuberculosis infectados por el VIH

En Asia y en el África subsahariana se están realizando ensayos controlados y aleatorizados para determinar el momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretrovírico en personas infectadas por el VIH a las que se acaba de diagnosticar una tuberculosis activa y que reúnen los requisitos para comenzar el tratamiento antirretrovírico. En estos estudios se compararán a los pacientes que comienzan el tratamiento antirretrovírico en las 4 primeras semanas con los que lo inician 8-12 semanas después de comenzar el tratamiento antituberculoso (122). Los resultados de un ensayo realizado en Sudáfrica confirmaron las recomendaciones actuales de la OMS de que los pacientes no deben esperar a finalizar el tratamiento antituberculoso para comenzar el tratamiento antirretrovírico. Las tasas de mortalidad fueron significativamente mayores en los pacientes que iniciaron el tratamiento antirretrovírico tras concluir el tratamiento antituberculoso, en comparación con los que comenzaron en los dos primeros meses de la fase intensiva del tratamiento antituberculoso o tras finalizar dicha fase (123). En un ensayo que se llevó a cabo en Camboya en 661 pacientes, se observó una reducción de la mortalidad de 34% si el tratamiento antirretrovírico se instauraba en las dos primeras semanas de tratamiento antituberculoso, en comparación con el inicio a las ocho semanas (124).

Los datos de una cohorte de 313 pacientes españoles indicaron que el inicio del tratamiento antirretrovírico en los dos primeros meses del tratamiento antituberculoso, en comparación con el comienzo después de tres meses del tratamiento antituberculoso, fue un factor predictivo independiente de la supervivencia (razón de riesgos [HR]: 0,37; IC de 95%: 0,17 a 0,66) (125). De igual modo, un estudio efectuado en Tailandia mostró que el riesgo de mortalidad aumentó a medida que lo hizo el periodo de retraso en la instauración del tratamiento antirretrovírico (HR: 9,0; IC de 95%: 1,1 a 73,0 en los pacientes en los que se retrasó el tratamiento antirretrovírico en comparación con aquellos en los que se inició en un plazo de 120 días

desde el comienzo del tratamiento antituberculoso) (109). En un estudio retrospectivo realizado en Sudáfrica, el inicio del tratamiento antirretrovírico en los 30 primeros días de tratamiento antituberculoso no aumentó la mortalidad (126). Un estudio que se llevó a cabo en Malawi informó acerca del tratamiento clínico de pacientes infectados por el VIH que padecían tuberculosis y en los que el tratamiento antirretrovírico se instauró dos semanas después de iniciar el tratamiento antituberculoso. La atención clínica de los pacientes se complicó por la aparición de reacciones adversas graves, como hepatotoxicidad, erupciones o neuropatía periférica (91). La mayoría de las reacciones adversas requirieron tratamiento sintomático, pero solo implicaron la interrupción del tratamiento en un paciente.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Momento y atención óptimos para comenzar el tratamiento antirretrovírico en personas infectadas por el VIH que padecen tuberculosis activa.

3.3 Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis (SIRI-TB) es una conocida complicación del tratamiento antirretrovírico (127). Cada vez es mayor el consenso respecto a que el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis tiene dos formas. El *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis paradójico* tiene lugar cuando los pacientes que reciben tratamiento antituberculoso se someten a tratamiento antirretrovírico y desarrollan un deterioro clínico de causa inmunitaria. El *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis manifiesto* se desarrolla en una proporción menor de pacientes que no reciben tratamiento antituberculoso. Estos pacientes comienzan el tratamiento antirretrovírico y contraen una tuberculosis asociada al tratamiento antirretrovírico con síntomas inflamatorios en los primeros meses. Se ha sugerido que la manifestación del SIRI-TB es desencadenada por la recuperación inmunitaria inducida por los antirretrovíricos. Se han propuesto definiciones de casos para su utilización en entornos con recursos limitados (128). Un estudio prospectivo realizado en Sudáfrica, en el que se evaluaron estas definiciones, descubrió que existe una correlación positiva de 72% entre la definición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis y la opinión de los expertos, y una correlación negativa de

93% (129). La correlación positiva entre la definición de la tuberculosis manifiesta y la opinión de los expertos fue de 63% y la correlación negativa fue de 100%.

Se han registrado formas paradójicas de SIRI-TB en 8-43% de los pacientes con tuberculosis que inician el tratamiento antirretrovírico (128). Un diagnóstico diferencial clave es el de la tuberculosis farmacorresistente, que puede manifestarse inicialmente con una mejoría clínica seguida por un empeoramiento. Puede haber una superposición considerable entre estos dos fenómenos, tal como se ha observado en Sudáfrica, donde 10% de los casos de presunto síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis padecían tuberculosis resistente a la rifampicina (130).

Hasta la fecha, no existe ninguna recomendación basada en datos probatorios para la prevención o el tratamiento del SIRI-TB paradójico. Un ensayo con doble enmascaramiento y controlado con placebo de la prednisona en el SIRI-TB mostró que un ciclo de cuatro semanas de prednisona en el momento del diagnóstico del SIRI-TB paradójico redujo la duración de las reacciones adversas y de las infecciones graves (131). Sin embargo, muchos pacientes de este estudio requirieron un ciclo más largo de tratamiento con esteroides, lo que se asocia a una mayor toxicidad.

En estudios que notificaron variaciones en las tasas de tuberculosis con el transcurso del tiempo durante el tratamiento antirretrovírico, las tasas de incidencia de tuberculosis son invariablemente más altas durante los meses iniciales de tratamiento (29). Tales casos pueden surgir como resultado de la inmunodeficiencia persistente o de la manifestación de la tuberculosis durante la recuperación inmunitaria. Un artículo de Sudáfrica reveló datos epidemiológicos fidedignos de que la "manifestación" representaba más de 30% de los casos que se presentaban durante los cuatro primeros meses de tratamiento antirretrovírico (35). En cuanto a las personas cuya tuberculosis se hizo manifiesta, se ha propuesto denominar "SIRI-TB manifiesto" al pequeño subconjunto de casos asociados a síntomas inflamatorios (132). No obstante, el cuadro clínico del SIRI-TB manifiesto no está bien definido.

La mayoría de los episodios de SIRI-TB remiten espontáneamente y no se asocian a una mortalidad significativa (133), por lo que el riesgo de SIRI-TB debe sopesarse con el beneficio del inicio temprano del tratamiento antirretrovírico en pacientes con inmunodepresión avanzada.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Evaluación y validación de las definiciones consensuadas de casos clínicos de SIRI-TB paradójico.
- Definición de casos clínicos y cuadro clínico del SIRI-TB manifiesto y determinación de su papel en la mortalidad temprana.
- Identificación de marcadores inmunitarios para predecir y diagnosticar el SIRI-TB.
- Desarrollo y evaluación de algoritmos clínicos para identificar los principales diagnósticos diferenciales del SIRI-TB en diferentes entornos.
- Papel de la tuberculosis farmacorresistente en los pacientes con tuberculosis e infección por el VIH que se deterioran rápidamente después del tratamiento antirretrovírico inicial.
- Prevención y atención óptimas del SIRI-TB, particularmente en los casos potencialmente mortales.
- Función de los esteroides y los inmunomoduladores en el tratamiento del SIRI-TB.

3.4 Pautas de tratamiento antituberculoso

No se sabe a ciencia cierta cuál es la duración óptima del tratamiento antituberculoso en personas infectadas por el VIH. Algunos estudios de observación anteriores han revelado que las tasas de recidiva de la tuberculosis son ligera pero no significativamente mayores en las personas infectadas por el VIH que reciben el tratamiento habitual breve (seis meses), en comparación con los pacientes VIH-negativos (134). Sin embargo, un examen retrospectivo mostró que las tasas de recidiva después de un régimen de seis meses a base de rifamicina fueron significativamente mayores en las personas infectadas por el VIH (9,3 y 1,0 por 100 años-persona, respectivamente; $p < 0,001$) (135). Las pautas de tratamiento intermitente con rifamicina en pacientes con tuberculosis infectados por el VIH también se asociaron significativamente a mayores tasas de recidiva y mortalidad (108), así como los tratamientos más breves (135).

Se están estudiando los medicamentos actuales y nuevos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis farmacosensible y la tuberculosis multifarmacorresistente. Entre ellos se encuentran el gatifloxacino y el moxifloxacino, metoxifluoroquinolonas de última generación; TMC207; los nitroimidazoles

OPC67683 y PA824; y SQ109 y LL3858 (136). En un estudio de fase II, la adición de TMC207 al tratamiento habitual de la tuberculosis multifarmacorresistente aumentó la proporción de pacientes con conversión de los cultivos de esputo y redujo el tiempo transcurrido hasta la negativización del esputo en comparación con el placebo (137). Sin embargo, se excluyó del estudio a las personas infectadas por el VIH que presentaban un número de CD4 inferior a 300 células/mm³ y recibían tratamiento antirretrovírico. Los nuevos fármacos deben estudiarse en pacientes infectados por el VIH y con tuberculosis por cepas de *M. tuberculosis* farmacosensibles y multifarmacorresistentes, independientemente de la administración concurrente de tratamiento antirretrovírico y del grado de inmunodepresión del paciente. Además, hoy en día se están investigando nuevas estrategias para acortar el tratamiento antituberculoso, como la sustitución del etambutol por moxifloxacino (138). Entre las modalidades que deben investigarse se encuentran algunos fármacos novedosos que podrían reemplazar a la rifamicina y facilitarían la administración concurrente de antirretrovíricos y antituberculosos, así como pautas de tratamiento antituberculoso más breves y eficaces que sean compatibles con el tratamiento antirretrovírico.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Duración óptima del tratamiento antituberculoso en personas infectadas por el VIH.
- Papel del tratamiento antituberculoso empírico en la reducción de la mortalidad en personas infectadas por el VIH.
- Inocuidad y eficacia de nuevos y novedosos fármacos antituberculosos para el tratamiento de personas infectadas por el VIH con tuberculosis farmacosensible o farmacorresistente, sometidas o no a tratamiento antirretrovírico.
- Desarrollo de nuevos medicamentos que sustituyan a la rifamicina y faciliten la administración concurrente del tratamiento antirretrovírico y antituberculoso.
- Determinación de pautas de tratamiento antituberculoso más breves y más eficaces compatibles con el tratamiento antirretrovírico.

3.5 Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre el tratamiento antituberculoso en personas infectadas por el VIH

PREGUNTA RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN	PUNTUACIÓN
¿Cuáles son las características, en cuanto a la inocuidad, la eficacia y los parámetros farmacocinéticos, de los nuevos y novedosos medicamentos que podrían reemplazar a la rifampicina y acortar el tratamiento antituberculoso, para curar la tuberculosis farmacosensible y farmacorresistente en personas infectadas por el VIH, con o sin tratamiento antirretrovírico (ya sea tratamiento antirretrovírico de primera o de segunda línea)?	9,5
¿Cuáles son los mejores regímenes de tratamiento antirretrovírico de primera y de segunda línea en cuanto a la inocuidad, la eficacia, la tolerabilidad, la posología óptima de los fármacos y las interacciones farmacológicas, para usarlos en combinación con una pauta de tratamiento antituberculoso a base de rifampicina?	9,3
¿Cuál es el momento óptimo para comenzar el tratamiento antirretrovírico en pacientes infectados por el VIH que tienen tuberculosis activa, tanto farmacosensible como farmacorresistente?	9,1
¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento concomitante de la tuberculosis y la infección por el VIH en poblaciones especiales, como las mujeres en la edad fecunda, los pacientes con hepatopatías subyacentes y los consumidores de drogas inyectables que también están infectados por los virus de la hepatitis B y C?	8,6
¿Qué características de seguridad, eficacia y tolerabilidad tienen los fármacos más nuevos contra el VIH en combinación con los nuevos regímenes antituberculosos de primera y de segunda línea?	8,5
¿Qué características de seguridad, eficacia, posología óptima e interacciones farmacológicas tiene la rifabutina en la curación de la tuberculosis activa, la prevención de las recaídas de la tuberculosis y de los fracasos terapéuticos por resistencia a la rifamicina en personas infectadas por el VIH bajo tratamiento antirretrovírico, que posiblemente incluya pautas de tratamiento a base de inhibidores de la integrasa?	8,2
¿Qué interacciones farmacológicas existen entre los antirretrovíricos y los antituberculosos de segunda línea en todas las categorías de pacientes, incluidos los niños y las embarazadas?	8,2
¿Cuáles son las mejores formulaciones farmacéuticas de antirretrovíricos y antituberculosos que permitirían administrar combinaciones de dosis fijas para facilitar el cumplimiento durante los periodos de tratamiento combinado?	8,1
¿Cuáles son las mejores opciones en cuanto a las pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis que no responden al tratamiento antituberculoso de primera línea o que recaen al cabo de dos años, en entornos donde la infección por el VIH y la tuberculosis son prevalentes y en los que no se cuenta con pruebas para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos?	8,1
¿Cuáles son la duración y la posología óptimas del tratamiento antituberculoso a base de rifampicina en adultos y niños infectados por el VIH?	7,6
¿Cuáles son las definiciones óptimas de casos clínicos, factores de riesgo, factores predictivos y estrategias para prevenir el SIRI-TB (paradójico y manifiesto) en adultos y niños?	7,4

CAPÍTULO 4: TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE E INFECCIÓN POR EL VIH

A pesar del mayor riesgo de padecer tuberculosis multifarmacorresistente y tuberculosis extremadamente farmacorresistente que afrontan las personas infectadas por el VIH, se ha prestado poca atención a la interconexión entre la tuberculosis farmacorresistente y la infección por el VIH (139). Las directrices de la OMS recomiendan utilizar estrategias normalizadas o individualizadas de tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente que incluyan como mínimo cuatro fármacos con eficacia segura o casi segura durante al menos 18 meses después de la conversión del cultivo, independientemente del estado con respecto a la infección por el VIH (140). La prevención, el tamizaje y el diagnóstico temprano de la tuberculosis multifarmacorresistente y de la tuberculosis extremadamente farmacorresistente en personas infectadas por el VIH son temas importantes en la atención de los pacientes coinfectados. En este capítulo se examina temas de investigación referentes a la tuberculosis multifarmacorresistente y la tuberculosis extremadamente farmacorresistente en personas infectadas por el VIH, como las características epidemiológicas, los medios diagnósticos y las estrategias de tratamiento y atención de los contactos de pacientes con tuberculosis farmacorresistente, entre otros.

4.1 Características epidemiológicas de la infección por el VIH y de la tuberculosis farmacorresistente

La infección por el VIH se asoció estrechamente a un brote de tuberculosis multifarmacorresistente en varias instituciones de la ciudad de Nueva York, a comienzos de la década de 1990. El brote se vinculó a prácticas deficientes de control de infecciones, y tuvo lugar antes de que se dispusiera de tratamiento antirretrovírico (141). La coinfección por el VIH y por *M. tuberculosis* multifarmacorresistente redujo el periodo de supervivencia y elevó las tasas de mortalidad de los pacientes. Más recientemente, en Tugela Ferry (Sudáfrica), un brote de tuberculosis extremadamente farmacorresistente afectó sobre todo a personas infectadas por el VIH. Se registraron 52 defunciones en 53 pacientes en un periodo cuya mediana fue de 16 días después de la obtención de muestras para el análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos; 44% de los pacientes presentaron resultados positivos en la prueba del VIH (142). El uso del tratamiento antirretrovírico no mejoró la supervivencia, y las 15 personas infectadas por el VIH que recibían tratamiento antirretrovírico (34%

de los pacientes) murieron a causa de una tuberculosis extremadamente farmacorresistente.

Hay pocos datos epidemiológicos poblacionales acerca de la asociación entre la infección por el VIH y la tuberculosis multifarmacorresistente, transmitida o adquirida, y los datos disponibles son incongruentes. Solo siete países del Proyecto Mundial sobre la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos aportaron datos sobre la tuberculosis multifarmacorresistente estratificados por el estado con respecto a la infección por el VIH. Ninguno de estos siete países padece una epidemia generalizada de infección por el VIH, y en cinco de ellos no se encontró ninguna asociación entre la infección por el VIH y la tuberculosis multifarmacorresistente. Esta se asoció significativamente a la infección por el VIH en Letonia (OR: 2,1; IC de 95%: 1,4 a 3,0) y Ucrania (OR: 1,5; IC de 95%: 1,1 a 2,0) (143). Una encuesta de 1496 pacientes con tuberculosis del sector civil y penitenciario de Ucrania reveló una asociación positiva significativa entre el estado con respecto a la infección por el VIH y la tuberculosis multifarmacorresistente (OR: 1,7; IC de 95%: 1,3 a 2,3) (144).

Varios estudios realizados en el África subsahariana (145-146), América del Sur (147) y Asia sudoriental (148-151), así como un estudio efectuado en 11 países (152), no observaron asociación alguna entre la tuberculosis multifarmacorresistente y la infección por el VIH. Sin embargo, la mayoría de estos estudios incluyeron un número reducido de casos de tuberculosis multifarmacorresistente, y muchos se llevaron a cabo antes de que las epidemias dobles de infección por el VIH y *M. tuberculosis* farmacorresistente se hubieran extendido significativamente. Una revisión sistemática que incluyó 32 estudios de 17 países no logró demostrar que existiera una asociación general entre la tuberculosis multifarmacorresistente y la infección por el VIH. No obstante, este análisis se vio limitado por la falta de ajuste en función de posibles factores de confusión y por el pequeño tamaño de las muestras de cada estudio (153).

El grado de tuberculosis multifarmacorresistente en personas infectadas por el VIH está poco documentado en el mundo, en especial en el África subsahariana (139, 143). Se cree que la prevalencia de infección por el VIH en pacientes que padecen tuberculosis multifarmacorresistente en África es alta (154), al igual que la prevalencia de la infección por el VIH en personas con tuberculosis farmacosensible. La separación de los programas de control de la infección por el VIH y

de la tuberculosis quizá haya influido en la carencia de datos claros. Sin embargo, recientemente se han iniciado programas antituberculosos para analizar regularmente y notificar los casos de coinfección por el VIH, y los programas de lucha contra la infección por el VIH incluyen sistemáticamente el tamizaje y la notificación de los casos de tuberculosis.

Se ha demostrado convenientemente la existencia de resistencia adquirida a la rifampicina en pacientes con tuberculosis anteriormente farmacosenible infectados por el VIH (154). En fechas recientes se ha demostrado que, en los adultos, la tuberculosis farmacorresistente es con frecuencia el resultado de la transmisión de una cepa resistente existente. Un estudio realizado en Shanghai reveló que 27 de 38 pacientes (84%) con tuberculosis pulmonar y cuyo estado con respecto a la infección por el VIH no se había especificado presentaban farmacorresistencia debido a la transmisión de una cepa farmacorresistente de *M. tuberculosis* (155). La reinfección exógena fue la causa de la tuberculosis multifarmacorresistente y de la tuberculosis extremadamente farmacorresistente en 17 pacientes tratados en el hospital de distrito de Ferry Tugela (Sudáfrica), 15 de los cuales estaban infectados por el VIH. Esta reinfección exógena se demostró por tipificación mediante oligonucleótidos complementarios de las secuencias espaciadoras de los aislados de seguimiento iniciales y posteriores (156). Los 17 pacientes habían sido hospitalizados anteriormente. Una revisión sistemática confirmó que la tuberculosis multifarmacorresistente primaria (transmisión directa de una cepa resistente) se asociaba a la infección por el VIH (razón de prevalencia resumida: 2,72; IC de 95%: 2,03 a 3,66) (153).

Poco se sabe acerca de la tuberculosis farmacorresistente en los niños infectados y no infectados por el VIH. Debido a la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis en los niños, es más probable que la farmacorresistencia se deba a la transmisión de una cepa resistente que al desarrollo de una cepa resistente durante el tratamiento (157).

Lagunas de conocimientos detectadas

- Determinación de la carga mundial y regional, así como de los factores predictivos de la tuberculosis farmacorresistente, polifarmacorresistente y extremadamente farmacorresistente en las personas infectadas por el VIH.
- Repercusión de la infección concomitante por el VIH en la transmisión, adquisición y progresión de la farmacorresistencia a los fármacos antituberculosos en los pacientes infectados por el VIH, con o sin tratamiento antirretrovírico.

- Repercusión de la instauración temprana del tratamiento antirretrovírico sobre la transmisión de la tuberculosis polifarmacorresistente y extremadamente farmacorresistente.
- Criterios de vigilancia que permitirían que los brotes de tuberculosis multifarmacorresistente en los establecimientos sean identificados y que se inicie una respuesta rápida en entornos con baja incidencia de tuberculosis multifarmacorresistente.

4.2 Temas relativos al diagnóstico en la identificación de la tuberculosis farmacorresistente en personas infectadas por el VIH

El apoyo de laboratorio, especialmente para el cultivo de micobacterias, y el estudio de la sensibilidad a los antituberculosos de primera y segunda línea son fundamentales para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente (como se señala en el capítulo 2). La capacidad de laboratorio limitada y la carencia de herramientas de diagnóstico rápido en el lugar de atención de la tuberculosis multifarmacorresistente y extremadamente farmacorresistente son importantes barreras para mejorar la atención y el control de la tuberculosis farmacorresistente. Otros obstáculos son la falta de métodos normalizados, reproducibles y fiables para el análisis de la sensibilidad a fármacos utilizados en el tratamiento de segunda línea. Otro tema es que se desconoce la importancia clínica que pueda tener la monorresistencia *in vitro* y la resistencia cruzada entre los antituberculosos de segunda línea (158).

Lagunas de conocimientos detectadas (además de las mencionadas en el capítulo 2)

- Desarrollo de métodos moleculares rápidos para la detección de la sensibilidad a todos los antituberculosos de segunda línea.
- Normalización de las pruebas de determinación de la sensibilidad a los antituberculosos de segunda línea e importancia clínica de dichas pruebas.
- Valor predictivo de la monorresistencia *in vitro* y la resistencia cruzada entre fármacos de segunda línea, incluidas las fluoroquinolonas.
- Modelos operativos para ampliar la capacidad de los laboratorios de realizar cultivos y análisis de la sensibilidad de *M. tuberculosis* a los antimicrobianos.

4.3 Estrategias de tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente en personas infectadas por el VIH

Todavía no se ha documentado adecuadamente la experiencia clínica en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis farmacorresistente. Esto se ilustra mediante un metanálisis de 34 estudios de los resultados del tratamiento en 8.502 pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente; en estos estudios no se registró de manera constante el estado con respecto a la infección por el VIH (159).

En pacientes infectados por el VIH y tratados por padecer tuberculosis multifarmacorresistente, se han registrado resultados terapéuticos deficientes y altas tasas de mortalidad (160-162). En Tugela Ferry (Sudáfrica), se registró una mortalidad al cabo de un año de 69% en los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente y de 82% en los pacientes con tuberculosis extremadamente farmacorresistente. También se notificó que 40% de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente y 54% de los pacientes con tuberculosis extremadamente farmacorresistente murieron en un plazo de 30 días desde la recogida de los esputos (163). El 90% de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente y 97% de los pacientes con tuberculosis extremadamente farmacorresistente eran VIH-positivos. En el Perú también se registró una mortalidad temprana en pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente e infección por el VIH: 55% (17/31) de los pacientes coinfectados murieron en un plazo de dos meses desde el diagnóstico (162). En Tailandia, la tuberculosis multifarmacorresistente fue un factor de riesgo de fallecimiento en los pacientes coinfectados por el VIH (HR: 11,7; IC de 95%: 2,1 a 64,9) (164). En los Estados Unidos, entre 1993 y el 2007 se registró, pese al tratamiento, una mortalidad en los pacientes con tuberculosis extremadamente farmacorresistente que en aquellos que padecían tuberculosis multifarmacorresistente o tuberculosis farmacosensible. El 81% (21/26) de los pacientes con tuberculosis eran VIH-positivos (razón de prevalencia: 1,82; IC de 95%: 1,10 a 3,02) (165). Sin embargo, un estudio retrospectivo hospitalario, realizado en Sudáfrica en 60 pacientes tratados por padecer tuberculosis extremadamente farmacorresistente, no encontró ninguna asociación entre la mortalidad y el estado con respecto a la infección por el VIH (HR: 0,96; IC de 95%: 0,52 a 1,78) (166).

En general, se han registrado malos resultados en los pacientes con tuberculosis farmacorresistente que están también infectados por el VIH. Sin embargo, en un estudio efectuado en la Argentina, las tasas de

mortalidad y los periodos de supervivencia mejoraron en una cohorte de pacientes infectados por el VIH tratados por padecer tuberculosis multifarmacorresistente y que recibieron tratamiento antirretrovírico, en comparación con grupos de referencia históricos de tratamiento anterior a los antirretrovíricos (167). En Sudáfrica se observó también un aumento de la supervivencia en personas infectadas por el VIH que estaban recibiendo tratamientos individualizados para la tuberculosis extremadamente farmacorresistente, y en el 20% (12/60) el cultivo de micobacterias se hizo negativo. El 35% de estos pacientes estaban recibiendo también tratamiento antirretrovírico (166).

El solapamiento de las reacciones adversas y las interacciones farmacológicas complican la atención de los pacientes que reciben tratamiento antirretrovírico y fármacos antituberculosos de segunda línea (154, 168). Poco se sabe acerca de la combinación de fármacos antituberculosos y la duración óptima del tratamiento de segunda línea en pacientes coinfectados por el VIH, tanto si reciben tratamiento antirretrovírico como si no, o acerca del momento óptimo para comenzar el tratamiento antirretrovírico. Sin embargo, dadas las elevadas tasas de mortalidad en los pacientes con tuberculosis farmacorresistente y coinfección por el VIH, se recomienda iniciar pronto el tratamiento antirretrovírico, a fin de prevenir la mortalidad temprana (168). En muchos casos quizá sea beneficioso iniciar el tratamiento antirretrovírico en pacientes con tuberculosis infectados por el VIH que están aguardando todavía los resultados de los análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos y que quizá no estén recibiendo el tratamiento antituberculoso óptimo.

Se están investigando nuevas clases de antituberculosos, como las diarilquinolinas (136). Recientemente se realizó un estudio de un nuevo medicamento antituberculoso en 47 pacientes; solo 13% de los pacientes estaban infectados por el VIH, el número de linfocitos CD4 era alto y ninguno estaba bajo tratamiento antirretrovírico. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente compuesta por cinco fármacos. La adición de TMC207 al régimen hizo que los cultivos de *M. tuberculosis* se negativizaran antes (en ocho semanas) que con el placebo (HR: 11,8; IC de 95%: 2,3 a 61,3; $p = 0,003$). Se registró una incidencia similar de reacciones adversas en los grupos del tratamiento y del placebo del estudio (137). Se necesita urgentemente realizar estudios de las interacciones farmacológicas con TMC207 y antirretrovíricos; se está llevando a cabo un estudio de las interacciones con el ritonavir.

La transmisión nosocomial documentada de cepas de *M. tuberculosis* polifarmacorresistentes y extremadamente farmacorresistentes también ha puesto en relieve la necesidad de crear modelos de atención ambulatoria y modelos comunitarios para atender a los pacientes infectados por el VIH que padecen tuberculosis farmacorresistente, así como para fortalecer los procedimientos de control de infecciones en todos los niveles (139, 168). Los modelos comunitarios se tratan en el capítulo 6.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Combinaciones medicamentosas y duración óptima del tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente y la tuberculosis extremadamente farmacorresistente en personas infectadas por el VIH, con o sin tratamiento antirretrovírico.
- Interacciones medicamentosas entre los antituberculosos de segunda línea y los antirretrovíricos.
- Documentación de los resultados clínicos y de la experiencia clínica en cuanto a la tolerabilidad, la inocuidad, la eficacia y la aceptación de los fármacos, el cumplimiento del tratamiento y las tasas de mortalidad de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente infectados por el VIH y tratados con diversas combinaciones de fármacos.
- Orientación sobre el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas debidas al uso concomitante de antituberculosos de segunda línea y antirretrovíricos.
- Momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretrovírico en los pacientes con tuberculosis farmacorresistente.
- Incidencia y factores de riesgo de padecer el síndrome de reconstitución inmunitaria en los pacientes infectados por el VIH que padecen tuberculosis farmacorresistente.
- Modelos más apropiados de atención de la tuberculosis farmacorresistente en entornos con recursos limitados y con gran carga de infección por el VIH, y variables para evaluar los mejores modelos.

4.4 Tratamiento de los contactos de pacientes con tuberculosis farmacorresistente

Poco se sabe acerca del tratamiento de los contactos de los pacientes con tuberculosis farmacorresistente, incluidos los contactos que están coinfectados por el VIH. Es preciso que se hayan establecido medidas de control para reducir la transmisión de la tuberculosis farmacorresistente a los contactos. Sin embargo, incluso después de confirmar una infección por *M. tuberculosis* en un contacto, no se conoce el modelo de sensibilidad a los antimicrobianos de la cepa infectante. No puede inferirse que fuera transmitida a partir del caso doméstico inicial. Un estudio realizado en el Perú ha revelado que solo 17% de los aislados de *M. tuberculosis* de casos secundarios entre contactos íntimos de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente tenían el mismo perfil de sensibilidad a los antimicrobianos que la cepa aislada del caso de inicial (169). Por otra parte, no se conocen las pautas de tratamiento óptimas, ni tampoco la duración óptima del tratamiento preventivo de la infección latente por una cepa farmacorresistente de *M. tuberculosis*. No se han realizado ensayos para determinar qué tratamiento antituberculoso preventivo debe usarse en los contactos de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente, estén o no infectados por el VIH (158). En los ensayos de nuevas vacunas contra la tuberculosis se debe incluir a los contactos de pacientes con tuberculosis farmacorresistente, con o sin infección por el VIH (158).

Lagunas de conocimientos detectadas

- Tratamiento óptimo de los contactos de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente, estén o no infectados por el VIH, y régimen óptimo (fármacos administrados por separado o combinaciones de fármacos que sean seguras y eficaces) para el tratamiento antituberculoso preventivo en los contactos de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente.
- Inclusión de los contactos de los pacientes con tuberculosis farmacorresistente, con o sin infección por el VIH, en los ensayos de nuevas vacunas contra la tuberculosis.

4.5 Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la tuberculosis farmacorresistente y la infección por el VIH

CUESTIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN	PUNTUACIÓN
¿Cuáles son las repercusiones programáticas y los beneficios respecto a los resultados del tratamiento de los análisis de sondas en línea y de otras pruebas no basadas en el cultivo para el diagnóstico de la tuberculosis farmacorresistente en el nivel periférico de atención?	8,8
¿Cuáles son la carga verdadera, los factores predictivos y la dinámica de la transmisión de la tuberculosis multifarmacorresistente y la tuberculosis extremadamente farmacorresistente en entornos con gran prevalencia de infección por el VIH y recursos limitados?	8,6
¿Cuál es el mejor modelo de atención de la tuberculosis farmacorresistente en entornos con carga elevada (entorno hospitalario en comparación con el comunitario), teniendo en cuenta los derechos básicos públicos y de cada paciente?	8,3
¿Cuáles son las características, en cuanto a la inocuidad, eficacia, tolerabilidad y dosificación óptima, de un solo fármaco o de una combinación de fármacos para tratar a los contactos —incluidos los niños, las personas infectadas por el VIH y las embarazadas— de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente a fin de prevenir la tuberculosis?	8,2
¿Qué repercusión tiene el inicio temprano del tratamiento antirretrovírico (en cuanto al número de linfocitos CD4) en los resultados clínicos y en la transmisión de la tuberculosis farmacorresistente?	8,1
¿Cuál son los métodos moleculares rápidos para la detección de la resistencia a todos los antituberculosos de segunda línea?	8,1
¿Qué repercusión tiene la infección concurrente por el VIH en la transmisión, adquisición y progresión de la tuberculosis farmacorresistente en personas infectadas por el VIH, con o sin tratamiento antirretrovírico?	8,0
¿Cuáles son los criterios de vigilancia o los criterios clínicos que permiten identificar los brotes de tuberculosis multifarmacorresistente y de tuberculosis extremadamente farmacorresistente en los establecimientos y responder rápidamente?	7,7
¿Cuál es la mejor manera de reconocer y tratar las reacciones adversas debidas al uso concomitante de antituberculosos de segunda línea y antirretrovíricos?	7,5
¿Cuál es la mejor forma de estandarizar las pruebas de sensibilidad a los antituberculosos de segunda línea?	7,3

CAPÍTULO 5: COINFECCIÓN MATERNA E INFANTIL POR EL BACILO TUBERCULOSO Y EL VIH

La tuberculosis asociada a la infección por el VIH en las embarazadas, las madres lactantes y los niños es una cuestión descuidada tanto en la ejecución de programas como en la investigación en muchos entornos. En este capítulo se examinan los temas relacionados con la tuberculosis en las mujeres infectadas por el VIH y su repercusión en la morbilidad y la mortalidad. También se hace hincapié en los retos que se plantean en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis materna e infantil en la era de la epidemia de infección por el VIH y se determinan las necesidades fundamentales en materia de investigación.

5.1 Tuberculosis e infección por el VIH en pediatría

5.1.1 Características epidemiológicas de la tuberculosis en niños infectados por el VIH

No se conoce a ciencia cierta la carga mundial de la tuberculosis asociada a la infección por el VIH en los niños. Esto se debe a las dificultades en el diagnóstico y a la notificación deficiente de los casos de tuberculosis pediátricos por parte de los programas nacionales. En Tailandia, solo 279 (2%) de los 14 487 casos de tuberculosis registrados en el periodo 2004-2006 correspondieron a niños; en 75 de ellos (27%) se había confirmado la infección por el VIH (170). En un estudio poblacional realizado en Sudáfrica, la incidencia de tuberculosis confirmada mediante cultivo en el periodo 2004-2006 fue de 1596/100 000 en los lactantes menores de un año infectados por el VIH y de 66/100 000 en los lactantes no infectados por el VIH (171).

Se ha señalado que la infección por el VIH es un factor de riesgo de tuberculosis en los niños expuestos al bacilo tuberculoso o infectados por él. En una cohorte de 2654 niños sudafricanos, el riesgo de padecer tuberculosis confirmada microbiológicamente fue más de seis veces mayor en los niños infectados por el VIH que en los no infectados por el VIH (RR: 6,7; IC de 95%: 5,5 a 8,3) (172). En Côte d'Ivoire, Etiopía y Sudáfrica, las tasas de mortalidad fueron hasta diez veces mayores en los niños infectados por el VIH y que recibían tratamiento de la tuberculosis activa, en comparación con los niños no infectados por el VIH (173-175). De igual modo, en Tailandia, en lo que se refiere a los niños que padecían tuberculosis, 17% de los infectados por el VIH murieron durante el tratamiento antituberculoso, en comparación con el 2% de los niños sin infección por el VIH confirmada ($p < 0,01$) (170).

Es posible que los niños infectados por el VIH estén expuestos con mayor frecuencia que los niños no infectados por el VIH a cuidadores con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (176). Se registraron tasas elevadas de exposición a *M. tuberculosis*, definida como el contacto con un caso original de tuberculosis, en lactantes sudafricanos expuestos al VIH y sometidos a tamizaje para la administración de tratamiento preventivo con isoniazida (177). También se encontraron mayores tasas de recidiva después del tratamiento antituberculoso habitual en los niños con infección por el VIH en comparación con los que no estaban infectados por el virus (178). La incidencia de tuberculosis en los niños con infección por el VIH se triplicó en los niños con inmunodepresión grave (número de linfocitos CD4 $< 15\%$) (179).

5.1.2 Prevención de la tuberculosis en niños infectados por el VIH

Los datos sobre el uso del tratamiento antituberculoso preventivo en niños infectados por el VIH son limitados (180). En un ensayo controlado y aleatorizado se observó un riesgo reducido de padecer tuberculosis (HR: 0,28; IC de 95%: 0,10 a 0,77) y una mortalidad reducida (HR: 0,46; IC de 95%: 0,22 a 0,94) en niños infectados por el VIH que recibieron tratamiento preventivo con isoniazida una vez al día o tres veces por semana, en comparación con el placebo, durante un periodo de seguimiento cuya mediana fue de 5,7 meses (181). Sin embargo, el tratamiento preventivo con isoniazida resultó ser seguro aunque ineficaz en la prevención de la tuberculosis o el fallecimiento en lactantes infectados por el VIH o en lactantes expuestos al VIH pero no infectados y sin antecedentes de exposición o infección por el bacilo tuberculoso (182).

En las zonas donde la tuberculosis es endémica, la mayoría de los lactantes nacidos de mujeres infectadas por el VIH siguen recibiendo la vacuna BCG, ya que la infección por el VIH generalmente no puede descartarse en las primeras semanas de vida. Sin embargo, la propia BCG puede causar una enfermedad micobacteriana tanto en niños con infección por el VIH como en los que no están infectados (183), incluidos aquellos que reciben tratamiento antirretrovírico. En Sudáfrica, se calculó que la incidencia de enfermedad por la BCG diseminada en los niños infectados por el VIH era de 992 por 100 000 niños vacunados con la BCG en el periodo 2004-2006 (184), y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la BCG se registró hasta en 7,9% (33/417) de los lactantes infectados por el VIH que recibían tratamiento

antirretrovírico (185). También se observó que el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la BCG se asociaba significativamente a una carga vírica inicial alta y a una edad más temprana (niños menores de nueve meses) (186). Además, se ha registrado una menor respuesta inmunitaria a la vacunación con BCG en los niños infectados por el VIH a lo largo del primer año de vida; esta respuesta reducida hace que la eficacia de la vacunación con BCG en esta población sea cuestionable (187). Actualmente se están investigando estrategias para mejorar la vacunación antituberculosa, como el refuerzo de la BCG con una vacuna de subunidades o la sustitución de la BCG. No obstante, la eficacia en cuanto a la protección y la inocuidad de una vacuna que sustituya o refuerce a la BCG deberán evaluarse en los niños infectados por el VIH.

5.1.3 Diagnóstico de la tuberculosis en niños infectados por el VIH

A falta de confirmación bacteriológica, un diagnóstico de tuberculosis en la niñez se basa en las características clínicas, los antecedentes de exposición, la prueba cutánea de la tuberculina, las investigaciones pertinentes para descubrir una presunta tuberculosis extrapulmonar o pulmonar (por ejemplo, radiografía de tórax) y las pruebas de detección del VIH en áreas de gran prevalencia de la infección por el VIH (188).

Las características clínicas de la tuberculosis se examinaron en una cohorte prospectiva de 596 niños sudafricanos con tuberculosis confirmada mediante cultivo, con o sin infección por el VIH. Los síntomas iniciales de tuberculosis que se encontraron con más frecuencia fueron: tos con más de dos semanas de duración (57,7%), adelgazamiento o ausencia de ganancia de peso (53,4%) y fiebre (47,7%) (189). En la India, 49% de los niños con tuberculosis confirmada mediante cultivo, incluidos los que padecían tuberculosis pulmonar, presentaron adenomegalias periféricas (190). Sin embargo, estos síntomas no son específicos de la tuberculosis y pueden asociarse a otras afecciones relacionadas con el VIH. Se han desarrollado sistemas clínicos de calificación de las características de la tuberculosis, pero carecen de definiciones normalizadas y no han sido validados (191). En un estudio comunitario prospectivo realizado en Sudáfrica, se encontró que una estrategia basada en los síntomas tenía un limitado valor diagnóstico de la tuberculosis en los niños infectados por el VIH, dado que hasta en 25% de los niños se habían registrado síntomas crónicos similares sin que padecieran tuberculosis (192).

La prueba de la tuberculina, pese a ser menos sensible en los niños infectados por el VIH que en los no infectados por el VIH (174, 193), es todavía sumamente útil para confirmar el diagnóstico de tuberculosis en los niños (194). En los niños que tienen tuberculosis confirmada, tanto infectados como no infectados por el VIH, las radiografías torácicas muestran características similares, como opacificación persistente con adenomegalias perihiliares (189, 193, 195), aunque la interpretación de la radiografía de tórax se ve complicada por otras afecciones relacionadas con el VIH (196). Por otra parte, una radiografía torácica puede ser normal aun si existe una tuberculosis activa, tal como se ha registrado en la India en 56% de 148 niños a los que se les realizó un cultivo de micobacterias y una radiografía de tórax (190).

Desde fechas recientes se cuenta con análisis de la liberación de interferón gamma que muestran mayor sensibilidad que la intradermorreacción tuberculínica. El análisis T-SPOT.TB fue significativamente más sensible que la intradermorreacción tuberculínica en niños sudafricanos que padecían tuberculosis e infección por el VIH, desnutrición o tenían menor edad (< 36 meses) (197). Sin embargo, estos análisis no pueden diferenciar la tuberculosis latente de la tuberculosis activa, y los datos sobre los niños todavía son limitados (46).

5.1.4 Tratamiento antituberculoso en niños infectados por el VIH

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la tuberculosis activa en los niños infectados por el VIH se basan en los datos obtenidos en niños no infectados por el VIH y adultos (176). El tratamiento antituberculoso se individualiza con frecuencia (198). No se han realizado estudios farmacocinéticos de los fármacos antituberculosos o antirretrovíricos en los niños, como tampoco ensayos controlados y aleatorizados para determinar cómo se debe atender y tratar de manera óptima a los niños infectados por el VIH que también padecen tuberculosis activa. En Sudáfrica, se han registrado bajas concentraciones séricas de rifampicina en niños infectados o no infectados por el VIH que reciben las dosis ordinarias de rifampicina recomendadas (199). Las elevadas tasas de recaída observadas en niños sudafricanos infectados por el VIH y que recibían tratamiento de la tuberculosis activa (178) sugieren que es preciso aumentar las dosis de antituberculosos y la duración del tratamiento que actualmente se recomiendan (176). El tratamiento antirretrovírico redujo la incidencia de tuberculosis infantil hasta 50% (198, 200). La

incidencia de tuberculosis también disminuyó con el tiempo bajo tratamiento antirretrovírico (200).

Los temas referentes al tratamiento en los adultos —como las interacciones farmacológicas, la superposición de los efectos secundarios y el momento preciso para iniciar el tratamiento antirretrovírico— también se aplican a los niños. Un estudio de observación prospectivo demostró que se alcanzaban concentraciones plasmáticas adecuadas y seguras de lopinavir después de ajustar la dosis en 13 de 15 niños (93%) que estaban infectados por el VIH y recibían rifampicina; en 70% la carga vírica fue indetectable a los seis meses (201). Sin embargo, se registraron concentraciones subterapéuticas de efavirenz durante y después del tratamiento antituberculoso con rifampicina en 15 niños sudafricanos que padecían tuberculosis y estaban infectados por el VIH (202).

La elección del régimen de antirretrovíricos en los niños también se ve complicada por la exposición anterior a la nevirapina de la madre y del lactante para la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH (203). El fracaso virológico significativo al cabo de seis meses se registró con mayor frecuencia en lactantes infectados por el VIH que recibieron una dosis única de nevirapina al nacer y tratamiento antirretrovírico posterior con nevirapina que en aquellos que no estuvieron expuestos a la nevirapina al nacer o que posteriormente recibieron tratamiento antirretrovírico con lopinavir (204-205).

No se ha descrito adecuadamente el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis en los niños infectados por el VIH. Unos cuantos estudios descubrieron que este síndrome aparece en los niños en un plazo de cuatro semanas a cuatro meses (198, 206). Una serie retrospectiva de 11 casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis indicó que 4 tenían deterioro paradójico y que en 7 se manifestó una tuberculosis sin diagnosticar (207).

5.1.5 Tuberculosis farmacorresistente en niños infectados por el VIH

Es más probable que la tuberculosis farmacorresistente en niños se deba a la transmisión de una cepa resistente que a la resistencia adquirida, ya que la tuberculosis con frecuencia es paucibacilar en los niños (157). Sin embargo, se han registrado casos de tuberculosis farmacorresistente en niños que habían recibido anteriormente tratamiento antituberculoso, sobre todo en los niños infectados por el VIH (208). La prevalencia de tuberculosis resistente a la isoniazida

alcanzó el 7-13% y la prevalencia de tuberculosis multifarmacorresistente fue de 4-10%. Hasta 48% de estos niños estaban también infectados por el VIH (189, 208). La experiencia con los antituberculosos de segunda línea en los niños es limitada. Un estudio retrospectivo de 38 niños que recibieron tratamiento para la tuberculosis multifarmacorresistente durante 18-24 meses en el Perú reveló una tasa de curación de 95%, con una tasa de mortalidad de 2,5% y una tasa de abandono del tratamiento del 2,5% (209). Se registraron reacciones adversas en 42% de los niños, aunque ninguna de ellas requirió la interrupción del tratamiento durante más de cinco días. Como ocurre con el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente en los adultos, poco se sabe acerca de las reacciones cruzadas entre los antituberculosos de segunda línea y los antirretrovíricos.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Carga verdadera mundial y regional de infección por *M. tuberculosis* y de tuberculosis en los niños, infectados y no infectados por el VIH.
- Efecto de la epidemia de infección por el VIH sobre la incidencia, la carga y las tendencias de la tuberculosis infantil.
- Estrategias más eficaces para la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis en los niños expuestos al VIH e infectados por este virus.
- Eficacia del tratamiento antituberculoso preventivo en los niños infectados por el VIH, incluidos, entre otros: el régimen antituberculoso preventivo óptimo; el beneficio del tratamiento preventivo con isoniazida en el contexto del uso del tratamiento antirretrovírico con la edad del niño; la duración óptima del tratamiento preventivo con isoniazida y otros regímenes preventivos; la duración del efecto protector del tratamiento antituberculoso preventivo; y las reacciones adversas a largo plazo que se asocian al tratamiento antituberculoso preventivo.
- Efecto del tratamiento antirretrovírico en la prevención de la tuberculosis en niños infectados por el VIH.
- Algoritmo clínico óptimo para mejorar el tamizaje y el diagnóstico de la tuberculosis en los niños, con y sin infección por el VIH.
- Estudios farmacocinéticos de medicamentos antituberculosos y antirretrovíricos en los niños, para evaluar la influencia de la edad, el estado de nutrición y la infección por el VIH en las concentraciones de los fármacos y los desenlaces clínicos.

- Formulaciones farmacéuticas pediátricas apropiadas y farmacología pediátrica de los antituberculosos de segunda línea y los antirretrovíricos existentes.
- Regímenes de tratamiento antirretrovírico y momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretrovírico en los niños infectados por el VIH que reciben tratamiento antituberculoso.
- Eficacia y seguridad de los medicamentos nuevos y novedosos para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente junto con los antirretrovíricos en los niños infectados por el VIH.
- Mejor conocimiento y mejor orientación para el diagnóstico y el tratamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis, incluido el asociado a la BCG, en niños infectados por el VIH.

5.2 Coinfección materna por el bacilo tuberculoso y el VIH y transmisión maternoinfantil

La tuberculosis y la infección por el VIH son factores de riesgo independientes de la mortalidad materna y de los resultados perinatales desfavorables, y tienen mayor efecto en los desenlaces maternos e infantiles cuando se combinan (210). Un estudio prospectivo que se llevó a cabo en Sudáfrica descubrió que las tasas de tuberculosis activa fueron 10 veces mayores en las embarazadas infectadas por el VIH (7,75/1000) que en las que no estaban infectadas por el virus (0,73/1000) (211). Estudios realizados en Sudáfrica y la India en embarazadas infectadas por el VIH revelaron que la prevalencia de tuberculosis no diagnosticada fue de 1,5 a 11% (212-213). Varios estudios descubrieron que la tuberculosis en la madre se hizo patente después de diagnosticar al lactante (214-215).

La tuberculosis asociada al VIH se ha vinculado a un aumento de la mortalidad materna. En un estudio prospectivo efectuado en Sudáfrica se registraron tasas de mortalidad materna de 121,7/1000 nacidos vivos en mujeres con infección por el VIH y tuberculosis, en comparación con tasas de 38,5/1000 en mujeres con tuberculosis pero sin infección por el VIH (216). Otras complicaciones observadas con la tuberculosis asociada a la infección por el VIH son una mayor tasa de hospitalización prenatal y peores desenlaces perinatales, como prematuridad, peso bajo al nacer en relación con la edad gestacional, peso bajo al nacer y muerte perinatal (217-218). Un estudio realizado en Sudáfrica registró una tasa de mortalidad perinatal atribuida a la tuberculosis de 65,2/1000 en las mujeres

infectadas por el VIH, en comparación con 0/1000 en las que no estaban infectadas por el virus (219). Por lo demás, los datos sobre el efecto de la tuberculosis asociada a la infección por el VIH sobre los desenlaces obstétricos y perinatales son muy limitados.

Es posible que durante el embarazo y en el periodo del parto tenga lugar la transmisión maternoinfantil vertical del bacilo tuberculoso, y se cree que se debe a diseminación hematógena o bien a la aspiración e ingestión de líquido amniótico infectado. La transmisión de la tuberculosis también puede ocurrir durante el periodo posparto a través de la inhalación o ingestión de gotículas respiratorias o de la leche materna (220). En un estudio de 107 embarazadas sudafricanas con tuberculosis, 77% de las cuales estaban infectadas por el VIH, se registró *M. tuberculosis* en 16% de los recién nacidos en el aspirado gástrico o en muestras de líquido cefalorraquídeo en las tres primeras semanas de vida (219). En un estudio de 42 embarazadas con infección por el VIH y tuberculosis se observó que contrajeron la infección por el VIH por transmisión vertical 19% de los hijos, cifra superior a la habitual, de 5-10% (221). Sin embargo, los datos son demasiado limitados o inconsistentes para saber si el embarazo agrava la tuberculosis en mujeres con infección por el VIH (210).

Se ha registrado una elevada incidencia de tuberculosis materna durante el periodo posparto (5,0/100 años-persona; IC de 95%: 3,2 a 7,4) en un estudio de cohortes de mujeres indias infectadas por el VIH que se sometieron a seguimiento durante un año después del parto (222). La probabilidad de transmitir el VIH al hijo fue mayor en las madres con tuberculosis posparto que en aquellas que no la padecían (37,5% frente al 9,1% de infección por el VIH en los lactantes de un año de edad, respectivamente; $p < 0,001$). Los lactantes cuyas madres padecían tuberculosis posparto también afrontaron un mayor riesgo de fallecimiento (razón de tasas de incidencia: 3,4; IC de 95%: 1,2 a 10,6).

La búsqueda intensificada de casos de tuberculosis, la administración de tratamiento preventivo con isoniazida, o el tratamiento puntual y eficaz de la tuberculosis en las embarazadas con infección por el VIH son intervenciones clave para reducir la mortalidad materna y perinatal, si bien su ejecución sigue constituyendo un reto. Actualmente se están realizando estudios farmacocinéticos para evaluar el uso combinado de antituberculosos y antirretrovíricos durante el embarazo.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Conocimiento de los cambios inmunitarios fundamentales que tienen lugar durante el embarazo y que pueden afectar al riesgo, el diagnóstico, la transmisión y el tratamiento de la tuberculosis materna.
- Evaluación del efecto de la infección doble por el VIH y el bacilo tuberculoso en la transmisión materno-infantil del VIH y la tuberculosis y en el desenlace materno e infantil.
- Papel de la intradermorreacción tuberculínica, los análisis de la liberación de interferón gamma, el esputo y las radiografías de tórax en el tamizaje de la infección latente por *M. tuberculosis* durante el embarazo.
- Estrategias más eficaces para someter a tamizaje de la infección latente por *M. tuberculosis* a las embarazadas infectadas por el VIH en entornos con gran carga de tuberculosis y de infección por el VIH.
- Momento óptimo (periodo prenatal o periodo posparto) para iniciar el tratamiento antituberculoso preventivo.
- Evaluación de la seguridad, eficacia y rentabilidad del tratamiento preventivo con isoniazida y otros regímenes breves con múltiples fármacos en el embarazo, realizada en ensayos controlados y aleatorizados adecuadamente diseñados.
- Estrategias más eficaces para detectar la tuberculosis activa en las embarazadas infectadas por el VIH.
- Repercusión del tratamiento antirretrovírico en la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y en las características epidemiológicas de la tuberculosis materno-infantil.
- Inocuidad, tolerabilidad, farmacocinética e interacciones farmacológicas de los antituberculosos nuevos y novedosos en las embarazadas y las madres lactantes.

5.3 Cuestiones prioritarias en materia de investigación en el área de la coinfección materna e infantil por el bacilo tuberculoso y el VIH

CUESTIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN	PUNTUACIÓN
¿Cuáles son los mejores algoritmos clínicos y herramientas de diagnóstico para mejorar el tamizaje y el diagnóstico de la tuberculosis en los lactantes y niños infectados por el VIH, incluido el diagnóstico de la tuberculosis relacionada con la BCG, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente?	8,7
¿Qué efecto tiene el tratamiento antirretrovírico en la prevención de la tuberculosis en los niños?	8,7
¿Cuál es el tratamiento antirretrovírico óptimo para usar en combinación con un régimen antituberculoso con rifampicina en los lactantes y niños infectados por el VIH, así como el momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretrovírico en niños que reciben tratamiento antituberculoso?	8,7
¿Cuáles son los perfiles farmacocinéticos y las interacciones farmacológicas entre los antirretrovíricos y los antituberculosos (incluida la rifabutina y nuevos medicamentos antituberculosos) en niños, y qué influencia tienen la edad, el estado de nutrición y la infección por el VIH?	8,4
¿Cuál es la carga y la dinámica mundial y regional de la tuberculosis infantil y la repercusión de la infección por el VIH?	8,2
¿Cuáles son las características, en lo relativo a la inocuidad, la tolerabilidad, los parámetros farmacocinéticos y las interacciones farmacológicas, de los nuevos y novedosos fármacos antituberculosos en las embarazadas y las madres lactantes?	8,0
¿Cómo repercute en el desenlace materno-infantil el tratamiento preventivo materno con isoniazida, administrada sola o junto con el tratamiento antirretrovírico?	7,8
¿Cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento preventivo en las embarazadas y las madres lactantes (periodo prenatal o posnatal)?	7,5
¿Cómo repercute el tratamiento antirretrovírico en la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH y en la transmisión y las características epidemiológicas de la tuberculosis materna e infantil?	7,2
¿Cuáles son los efectos clínicos e inmunitarios dobles de la infección por el VIH y la tuberculosis en la transmisión materno-infantil de la infección por el VIH y de la tuberculosis, así como en el desenlace materno y perinatal?	7,2
¿Cuál es la función y la estrategia óptima para mejorar la eficacia y la seguridad de la vacuna BCG en los lactantes y niños infectados por el VIH, incluida la postergación de la vacunación con BCG hasta que se conozca el estado con respecto a la infección por el VIH?	6,7
¿Cuál es la función de la BCG en la prevención de la tuberculosis en los lactantes infectados por el VIH?	6,3

CAPÍTULO 6: INTEGRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE LUCHA CONTRA LA TUBERCULOSIS Y LA INFECCIÓN POR EL VIH

La ejecución de intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH exige contar con políticas sólidas y un entorno programático que consideren en la debida medida el contexto local, las características epidemiológicas de la tuberculosis y de la infección por el VIH, y el estado de los sistemas de salud y las infraestructuras que determinarán los modelos de prestación de servicios. Las diferencias culturales y las diferencias en todo el sistema entre los proveedores de atención para la tuberculosis y la infección por el VIH y los interesados directos, así como las dificultades operativas para brindar intervenciones eficaces y apropiadas, han contribuido a que las actividades de colaboración contra la tuberculosis y la infección por el VIH se apliquen menos o no se hayan ampliado suficientemente. En este capítulo se examinan los temas en materia de investigación que podrían facilitar una mayor ejecución y el incremento de las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH mediante modelos eficaces de prestación de servicios, incluidas las intervenciones comunitarias.

6.1 Prestación de servicios en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH

No se sabe cuál es el mejor modelo de ejecución de las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH. No obstante, en varios países ya se están ejecutando diferentes modelos para la colaboración entre los programas de atención de la tuberculosis y de la infección por el VIH. En la India, Malawi y Mozambique, los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH se prestan por separado, con interrelaciones consolidadas (223-225). En Rwanda y Tanzania se utiliza la integración parcial, incluida la provisión de tratamiento profiláctico con cotrimoxazol y de tratamiento antirretrovírico en consultorios antituberculosos, o el tamizaje de la tuberculosis y el tratamiento antituberculoso directamente observado en los consultorios de atención de la infección por el VIH (226-227). En Malawi y Sudáfrica se emplean modelos plenamente integrados con un solo centro de prestación de todos los servicios a los pacientes con tuberculosis e infección por el VIH (228-229). Cada modelo tiene sus ventajas y desventajas.

Se ha demostrado que los modelos de derivación consolidada entre los servicios de lucha contra la tuberculosis y contra la infección por el VIH hacen que aumente la averiguación del estado con respecto a la infección por el VIH en los pacientes con tuberculosis, la provisión de tratamiento preventivo con cotrimoxazol a los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH, y el tamizaje y diagnóstico de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH.

En Malawi, el porcentaje de pacientes tuberculosos sometidos a análisis para detectar la infección por el VIH aumentó de 8 a 26% del 2002 al 2004, y a 86% en el 2007 (230). Más de 95% de las personas VIH-positivas recibieron tratamiento preventivo con cotrimoxazol (228). En la India, la derivación entre los centros de orientación y análisis voluntarios para la detección del VIH y los servicios de lucha contra la tuberculosis permitió hacer el diagnóstico de tuberculosis en 83 de 336 pacientes (29%) con tuberculosis presunta en el centro de orientación y análisis voluntarios, que luego fueron derivados al consultorio antituberculoso (225). Sin embargo, el número de derivaciones sigue siendo insuficiente para que el control de la tuberculosis y de la infección por el VIH sea adecuado.

Es frecuente la pérdida de pacientes durante el seguimiento entre los servicios de lucha contra la tuberculosis y contra la infección por el VIH. Hasta 17% (177/1065) de las personas infectadas por el VIH y con tuberculosis presunta que fueron derivadas a centros de microscopia en Tamil Nadu (India) no acudieron (231). En Camboya, la realización de las pruebas de detección del VIH se redujo a la mitad cuando el desplazamiento de los pacientes con tuberculosis a los centros de orientación y realización de pruebas de detección del VIH duraba más de 15 minutos, en comparación con aquellos que podían realizar las pruebas de detección del VIH en el centro asistencial habitual (RR: 0,6; IC de 95%: 0,5 a 07) (232). Algunos centros proporcionan un acompañante al paciente. En Mozambique, los pacientes derivados entre los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH son acompañados por una enfermera que actúa como enlace entre estos dos servicios. En ciertos distritos de la India, el paciente va acompañado por el encargado de observar directamente la administración del tratamiento. Estas iniciativas han reducido enormemente el número de pacientes perdidos durante el seguimiento (224, 233). Sin embargo, la necesidad de derivar a los pacientes con tuberculosis

para que se sometieran a pruebas de detección del VIH o recibieran atención para la infección por el VIH se percibió como un obstáculo para la ejecución de intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y contra la infección por el VIH en Kenia. La captación para la realización de las pruebas de detección del VIH y la administración de tratamiento preventivo con cotrimoxazol aumentó cuando fue el propio personal del consultorio antituberculoso quien ofreció estos servicios en el centro (234).

En Mozambique, los pacientes con tuberculosis en los que se detectó la infección por el VIH fueron remitidos a los servicios de tratamiento antirretrovírico y 68% (15/22) de ellos fueron inscritos de inmediato para recibir tratamiento antirretrovírico (224). Los datos de siete países africanos y de Myanmar indicaron que cada establecimiento de tratamiento antirretrovírico fue compartido por cinco centros de tratamiento antituberculoso en estos países. Estas cifras pueden explicar la baja captación para el tratamiento antirretrovírico en los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH, y hacen hincapié en la necesidad de combinar los servicios de tratamiento antituberculoso y antirretrovírico en un mismo centro (230).

La integración parcial de los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH se ha establecido mediante actividades, destinadas a los pacientes con tuberculosis, de orientación y realización de pruebas de detección del VIH iniciadas por el prestador de asistencia, y la aplicación de un cuestionario ordinario de tamizaje de la tuberculosis para los enfermos hospitalizados en salas médicas y para los pacientes ambulatorios infectados por el VIH. El porcentaje de pacientes con tuberculosis que se sometieron a análisis para detectar la infección por el VIH aumentó de 82% en el 2004-2005 a 93% en el 2005-2006 ($p < 0,001$) (226). Se obtuvieron resultados similares en Tanzania y Tailandia cuando la orientación, la realización de pruebas, la atención y el tratamiento de la infección por el VIH se ofreció en los consultorios antituberculosos. Además, el tamizaje de la tuberculosis se introdujo en los centros de atención y tratamiento de la infección por el VIH (227, 235). Un estudio cualitativo que se llevó a cabo en la República Democrática del Congo reveló que 96% de los trabajadores de salud y 99% de los pacientes con tuberculosis preferían que las pruebas de detección del VIH se integraran en la atención habitual de la tuberculosis, en lugar de la remisión a un centro de orientación y realización voluntaria de pruebas (236).

No obstante, la integración parcial puede suponer una carga mayor para el personal sanitario, de por sí sobrecargado. La escasez de personal capacitado en la atención y el tratamiento de la infección por el VIH fue preocupante en Tanzania, mientras que el programa de Rwanda tuvo que contratar a más personal.

Como ilustración de la integración total, en el 2006 se introdujo en Sudáfrica un "servicio integral" para los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH. Con la implantación de este servicio, 87% (765/881) de los pacientes con tuberculosis aceptaron las pruebas de detección del VIH, 98% de los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH recibieron tratamiento preventivo con cotrimoxazol y 73% de los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH recibieron tratamiento antirretrovírico (237). Por el contrario, en Malawi, aunque 92% de los pacientes con tuberculosis que acudieron al primer consultorio integrado que se abrió en Lilongwe se sometieron a la prueba de detección de la infección por el VIH, solo 36% (300/830) de los pacientes coinfectados a los que se consideró aptos para el tratamiento antirretrovírico lo iniciaron (229). La renuencia de los pacientes a recibir el tratamiento doble y el temor a los efectos colaterales explicó esta captación baja de los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH aptos para el tratamiento antirretrovírico.

Estas experiencias han puesto de relieve varios retos que se plantean al ejecutar las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH, como las limitaciones de espacio, la escasez de recursos humanos capacitados, y la necesidad de medidas sólidas de control de infecciones y de protección del personal, de herramientas sensibles para el tamizaje de la tuberculosis, de sistemas de derivación mejorados y flexibles entre los servicios de lucha contra la tuberculosis y contra la infección por el VIH durante el tratamiento antituberculoso y después del mismo, así como de sistemas integrados de vigilancia y notificación (224, 226-227, 229, 237).

Otro reto importante para la ejecución de las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH es el incremento de la capacidad de laboratorio en los entornos con recursos limitados. Es necesario contar con la suficiente capacidad de laboratorio para realizar las pruebas existentes que pueden mejorar significativamente la detección de la tuberculosis y facilitar la integración de las pruebas diagnósticas en el lugar donde se presta la atención cuando estén disponibles (77). Un estudio de investigación operativa realizado en la Sudáfrica rural evaluó el tratamiento integrado

domiciliario de la tuberculosis y la infección por el VIH. Este estudio reveló que la mayoría de las defunciones en los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH (10/13) se registraron en los pacientes coinfectados por *M. tuberculosis* multifarmacorresistente o extremadamente farmacorresistente (163). Para impedir que aumente más la prevalencia de tuberculosis farmacorresistente, será crucial integrar tecnologías más rápidas y sencillas para el análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos que puedan detectar la tuberculosis multifarmacorresistente y extremadamente farmacorresistente en un plazo de días y no de semanas (154).

Es preciso realizar más investigaciones operativas para definir cuál es la mejor manera de vincular los servicios de lucha contra la tuberculosis y contra la infección por el VIH, y para determinar dónde y de qué manera se puede brindar en condiciones óptimas el tratamiento antirretrovírico a los pacientes con tuberculosis e infección por el VIH a gran escala.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Mejor modelo de prestación de servicios, incluida la rentabilidad, para brindar intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH en el nivel del sector de la salud.
- Grupos de recursos apropiados, incluidos los recursos humanos, para proporcionar tratamiento antituberculoso y de la infección por el VIH en diferentes entornos.
- Determinación de los obstáculos que afrontan los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH para obtener acceso al tratamiento antirretrovírico.
- Entornos óptimos de atención de salud para proporcionar tratamiento antirretrovírico a los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH.
- Modelos óptimos que permitan la captación eficaz y el mantenimiento de los pacientes con tuberculosis en los programas de tratamiento antirretrovírico.
- Razones por las que los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH acuden o no a los centros de atención de salud, y motivos por los que el personal de atención de salud solicita o no pruebas de detección de la tuberculosis en los servicios integrados.
- Modelos operativos para integrar los programas de tratamiento de la tuberculosis y la infección por el VIH, incluidos los programas en el nivel del sector de la salud y de la comunidad.

- Modelos operativos para aumentar y ampliar la capacidad de laboratorio, incluidas la ejecución de nuevas técnicas de diagnóstico de la tuberculosis y la mejora del diagnóstico en todos los niveles de atención.

6.2 Intervenciones en el nivel comunitario

Los elevados niveles de tuberculosis no diagnosticada que se observan en las comunidades pueden determinar la dinámica de las epidemias de tuberculosis y de infección por el VIH en el nivel de la comunidad (238). Una encuesta transversal realizada a beneficiarios de la asistencia domiciliaria en Camboya reveló que la prevalencia de tuberculosis pulmonar era de 12% (54/441), con una relación de 3:1 entre los casos de tuberculosis no detectados y los detectados (54). En una comunidad sudafricana con gran prevalencia de la infección por el VIH, las tasas de prevalencia de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva no diagnosticada fueron de 2837/100 000 en las personas infectadas por el VIH y de 175/100 000 en las personas no infectadas por el VIH (66). Las tasas de prevalencia de tuberculosis en dos comunidades de Zambia, una rural y otra urbana, fueron de 650/100 000 y 1200/100 000, respectivamente, mientras que las tasas de notificación de la tuberculosis fueron de 275/100 000 y 438/100 000, respectivamente (57).

La probabilidad de transmitir la tuberculosis a los contactos íntimos es menor en las personas infectadas por el VIH que en las personas no infectadas por el VIH (239-240). La mayor parte de la transmisión de la tuberculosis puede atribuirse a las personas no infectadas por el VIH, mientras que las infectadas por el VIH afrontan el mayor riesgo de contraer la tuberculosis (241). En consecuencia, es necesario contar con intervenciones para el control de la tuberculosis en la comunidad —como la búsqueda activa de casos de tuberculosis no diagnosticada, el tratamiento de la infección latente por *M. tuberculosis* y la atención eficaz de la tuberculosis—, que deben incluir a las personas que no están infectadas por el VIH (238). Los modelos matemáticos indican que las intervenciones más eficientes y rentables para controlar la tuberculosis son la mejora de la búsqueda de casos de tuberculosis y el tratamiento de los casos infecciosos de tuberculosis (242-243).

Se han documentado experiencias con la ejecución de intervenciones en la comunidad. Por ejemplo, en la época anterior a la infección por el VIH, el tratamiento preventivo con isoniazida a escala comunitaria redujo la transmisión y la incidencia de tuberculosis en 59% en

Alaska (244). De igual modo, el tratamiento preventivo con isoniazida resultó ser eficaz en las personas infectadas por el VIH y sometidas sistemáticamente a tamizaje de la tuberculosis en los consultorios públicos de atención primaria en el Brasil (39).

El proyecto “Atención comunitaria de la tuberculosis en África”, que se llevó a cabo en seis países del África subsahariana con gran prevalencia de infección por el VIH, demostró que la atención de la tuberculosis en la comunidad —brindada por agentes sanitarios de la comunidad, curanderos o cuidadores— fue eficaz, rentable, asequible y aceptable (245-250).

Se están realizando varios ensayos aleatorizados por conglomerados en entornos con gran prevalencia de infección por el VIH, a fin de evaluar diversas estrategias para mejorar la búsqueda de casos de tuberculosis (entre otras intervenciones, incluidas la factibilidad y la repercusión en la incidencia de tuberculosis del tratamiento preventivo con isoniazida a escala comunitaria) (251-252).

El tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente en la comunidad se consideró exitoso en el Perú cuando el cultivo y la baciloscopia de esputo se negativizaron al cabo de cuatro meses de tratamiento en 83% de los 66 pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente que recibieron atención ambulatoria (253). La tasa de mortalidad durante el tratamiento fue de 8% (5/66) y solo un paciente seguía teniendo cultivos positivos después de seis meses de tratamiento. También se observaron tasas de curación elevadas en los niños con tuberculosis multifarmacorresistente tratados en la comunidad (209). Dado el riesgo de transmisión nosocomial de la tuberculosis farmacorresistente entre personas infectadas por el VIH, el costo y la insuficiente disponibilidad de tratamiento hospitalario, y la escasa aceptación de la hospitalización forzosa, debe desarrollarse urgentemente el tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente en el nivel de la comunidad (168).

No obstante, no se conoce el riesgo de transmisión doméstica de la tuberculosis multifarmacorresistente, ni siquiera después de iniciar el tratamiento, en las personas infectadas o no infectadas por el VIH. Tampoco se sabe cuál es la forma apropiada de proceder con los contactos de los pacientes con tuberculosis farmacorresistente (158). Deben establecerse medidas adecuadas de control para proteger a los contactos y a la comunidad en su totalidad, pero no se conocen las implicaciones específicas de tales iniciativas comunitarias en la prevención de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH.

Los programas de control de la tuberculosis deben ser integrales e incluir intervenciones que aborden los factores de riesgo de contraer tuberculosis, como la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH (254-255). Un modelo matemático de las pruebas universales de detección del VIH con instauración inmediata del tratamiento antirretrovírico indicó que la incidencia de infección por el VIH y de mortalidad por tal causa podría reducirse a menos de un caso por 1000 personas en 10 años con la instauración inmediata y universal del tratamiento antirretrovírico. Este resultado podría reducir la incidencia de tuberculosis (256). Sin embargo, otros modelos indicaron que para reducir eficazmente el número de casos de tuberculosis y la mortalidad por esta afección quizá se necesiten otros factores, como el inicio temprano del tratamiento antirretrovírico en el curso de la infección por el VIH, la cobertura elevada de la población con el tratamiento antirretrovírico ($\geq 75\%$) y el grado alto de cumplimiento terapéutico (100%), entre otros (36-37, 243). Las intervenciones a gran escala en la comunidad deben ser evaluadas en cuanto a la eficacia, factibilidad, aceptabilidad y rentabilidad, así como los aspectos éticos pertinentes, antes de recomendar su aplicación plena.

Lagunas de conocimientos detectadas

- Intervenciones en el nivel de la comunidad, incluida la atención familiar, y la mejor manera de suministrar estas intervenciones para reducir eficazmente la prevalencia de tuberculosis en comunidades muy afectadas por el VIH.
- Repercusión en el nivel de la comunidad de la ejecución de las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH sobre la transmisión del bacilo tuberculoso y del VIH.
- Rentabilidad de las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH que se prestan mediante un enfoque comunitario.
- Eficacia, factibilidad y aceptabilidad de los modelos comunitarios, en comparación con los hospitalarios, para el tratamiento y la atención de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente, e implicaciones de estos modelos para las personas infectadas por el VIH.
- Riesgo doméstico de transmisión de la tuberculosis multifarmacorresistente —después del inicio del tratamiento y el egreso hospitalario de los pacientes— para los miembros de la familia, infectados o no por el VIH.

- Eficacia, factibilidad y aceptabilidad de las intervenciones masivas o dirigidas para la prevención y el tratamiento de la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos donde la infección por el VIH es prevalente.
- Mejores prácticas en las asociaciones de investigación en la comunidad, en particular la manera en que se debe implicar a las comunidades para mejorar los resultados de las investigaciones.
- Mejores prácticas de promoción de la causa para promover la concientización y la movilización de la participación comunitaria, así como la adopción de políticas apropiadas por parte de los gobiernos, para responder eficazmente a la epidemia doble de tuberculosis e infección por el VIH.

6.3 Tuberculosis asociada a la infección por el VIH en poblaciones especiales

También deben utilizarse intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH en las poblaciones que presenten mayor riesgo (consumidores de drogas, hombres que tienen relaciones homosexuales, hombres y mujeres profesionales del sexo) y en las personas que viven en instituciones colectivas, como los presos, las personas desplazadas en su país y los refugiados. Las personas que afrontan el riesgo más elevado y las que viven en instituciones colectivas afrontan un riesgo mayor de tuberculosis, incluida la tuberculosis multifarmacorresistente, infección por el VIH y consumo de drogas en muchos países (257-258). Esta situación se ve agravada generalmente por las condiciones de hacinamiento, el estado de nutrición deficiente y otras enfermedades coexistentes. De igual modo, la epidemia del consumo de drogas se ha vinculado estrechamente a las epidemias de la infección por el VIH y de la tuberculosis. El consumo de drogas inyectables es una forma importante de transmisión del VIH en varias regiones del mundo. Los consumidores de drogas también tienen mayor riesgo de infección tuberculosa, estén o no infectados por el VIH (259).

La OMS, en colaboración con el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, formuló directrices para prestar a los consumidores de drogas servicios de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH, y subrayó las cuestiones para una investigación mayor en esta área (259).

Lagunas de conocimientos detectadas

- Mejores modelos de prestación de intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH a las poblaciones con mayor riesgo y a las poblaciones especiales en todos los entornos con diferentes características epidemiológicas de la tuberculosis y la infección por el VIH y distintos estados epidémicos.
- Mejores modelos de prestación de intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH dentro del contexto de un programa de reducción de daños, incluido el tratamiento de sustitución de los opioides.
- Datos probatorios sobre el uso seguro del tratamiento antirretrovírico en los consumidores de drogas inyectables infectados por el VIH y también por el bacilo tuberculoso, en particular en los que presentan coinfección por el virus de la hepatitis B o C.

6.4 Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la integración de los servicios de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH

CUESTIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN	PUNTUACIÓN
¿Cuáles son las mejores estrategias y los modelos óptimos para integrar y brindar intervenciones conjuntas de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH, incluido el tratamiento antirretrovírico, en el nivel de la comunidad y del sector de la salud, a adultos, niños y familias con tuberculosis e infección por el VIH?	10
¿Cuáles son los mejores modelos operativos para aumentar y ampliar la capacidad de laboratorio, incluida la aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico de la tuberculosis y pruebas de determinación de la sensibilidad a antimicrobianos, así como para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis en todos los niveles de atención?	9,0
¿Cuáles son, desde el punto de vista de los pacientes y de los trabajadores de salud, los obstáculos para que los adultos, niños y familias infectados por el VIH accedan a la atención de la tuberculosis y la infección por el VIH, y para que quienes están coinfectados por el bacilo tuberculoso reciban tratamiento antirretrovírico, así como la manera de superar estos obstáculos?	8,7
¿Cuáles son los mejores modelos de participación comunitaria (eficaces, factibles, aceptables y sostenibles) para la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis y la detección temprana de la infección por el VIH, a fin de reducir el periodo transcurrido hasta el inicio del tratamiento de la tuberculosis y la infección por el VIH, y su repercusión en la reducción de la transmisión de la tuberculosis y la infección por el VIH?	8,6
¿Cuáles son los mejores modelos para permitir la captación y el mantenimiento eficaz de los pacientes con tuberculosis en los programas de tratamiento antirretrovírico?	8,6
¿Cuáles son las mejores estrategias para promover y ampliar el tamizaje integrado de la infección por el VIH, la infección por el bacilo tuberculoso y la tuberculosis entre los contactos familiares de los pacientes con tuberculosis que están infectados por el VIH?	8,6
¿Cuál es la eficacia, factibilidad y aceptabilidad de los modelos comunitarios para el tratamiento y la atención de los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente, y qué repercusión tiene en la transmisión de M. tuberculosis, sobre todo en las personas infectadas por el VIH, y en la asignación de recursos?	8,4
¿Qué eficacia, factibilidad y aceptabilidad tienen las intervenciones a escala comunitaria y las actividades comunitarias dirigidas en lo que respecta a la prevención y la atención de la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos donde la infección por el VIH es prevalente?	7,6
¿Qué rentabilidad tienen las intervenciones conjuntas de lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH que se brindan mediante una estrategia comunitaria y por medio de los establecimientos de salud?	7,6
¿Cuáles son los mejores modelos de ejecución de las intervenciones de colaboración en la lucha contra la tuberculosis y la infección por el VIH para las poblaciones en mayor riesgo y las poblaciones especiales en todos los entornos, con diferentes características epidemiológicas de la infección por el bacilo tuberculoso y por el VIH y con distintos estados epidémicos?	7,4
¿Cuál es el riesgo doméstico de transmisión de la tuberculosis multifarmacorresistente —cuando ya se ha iniciado el tratamiento y los pacientes han sido dados de alta del hospital— para los miembros de la familia infectados o no por el VIH?	7,3
¿Cuál es la contribución relativa de la transmisión comunitaria de la tuberculosis farmacosensible y farmacorresistente en comparación con la transmisión en los establecimientos de salud?	7,1
¿Cómo se pueden mejorar la vigilancia ordinaria y los sistemas de vigilancia y evaluación de modo que los programas puedan establecer prioridades en la prevención de la tuberculosis en el nivel comunitario y clínico?	7,0

REFERENCIAS

- 1 UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Stop TB Partnership. *TB/HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation, 14-15 February 2005, Geneva, Switzerland*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005. http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2005.355.pdf
- 2 Rudan I, El Arifeen S, Black RE et al. Childhood pneumonia and diarrhoea: setting our priorities right. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(1):56-61.
- 3 WHO. *Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities*. Ginebra, Suiza, Organización Mundial de la Salud, 2004. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.330_eng.pdf
- 4 Akolo C, Adetifa I, Shepperd S et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD000171.
- 5 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (1):CD000171.
- 6 Gao XF, Wang L, Liu GJ et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(10):1080-1090.
- 7 Martinson N, Barnes, G., Msandiwa, R., Gray, G., McIntyre, J., Hausler, H., Ram, M., Chaisson, R. *Novel Regimens for Treating Latent TB in HIV-infected Adults in South Africa: A Randomized Clinical Trial*. Montreal, Canadá, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/36768.htm>
- 8 Menzies D, Long R, Trajman A et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10):689-697.
- 9 Johnson JL, Okwera A, Hom DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15(16):2137-2147.
- 10 Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*, 1998, 12(18):2447-2457.
- 11 Quigley MA, Mwinga A, Hosp M et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS*, 2001, 15(2):215-222.
- 12 Lambert ML, Hasker E, Van Deun A et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(5):282-287.
- 13 Korenromp EL, Scano F, Williams BG et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(1):101-112.
- 14 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358(9294):1687-1693.
- 15 Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS*, 2003, 17(14):2063-2070.
- 16 Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356(9240):1470-1474.
- 17 Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5):744-751.
- 18 van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24(7):1051-1055.
- 19 WHO. Report of a "Lessons Learnt" Workshop on the six ProTEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.336.pdf
- 20 Joshi R, Reingold AL, Menzies D et al. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*, 2006, 3(12):e494.

- 21 Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med*, 2008, 5(9):e188.
- 22 WHO. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf
- 23 Moro ML, Errante I, Infuso A et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(1):61-68.
- 24 Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F et al. Preventing tuberculosis among health workers in Malawi. *Bull World Health Organ*, 2002, 80(7):526-531.
- 25 Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthavivoravit W et al. Risk of Mycobacterium tuberculosis infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(1):36-45.
- 26 Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med*, 2007, 4(2):e68.
- 27 Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. *PLoS Med*, 2009, 6(3):e43.
- 28 Basu S, Andrews JR, Poolman EM et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modelling study. *Lancet*, 2007, 370(9597):1500-1507.
- 29 Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med*, 2009, 30(4):685-699, viii.
- 30 Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359(9323):2059-2064.
- 31 Miranda A, Morgan M, Jamal L et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001. *PLoS One*, 2007, 2(9):e826.
- 32 Middelkoop K, Wood R., Myer L., Sebastian, E., Bekker, L.G. Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a HIV prevalence community? *Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a HIV prevalence community?* CIUDAD, 2009 <http://www.ias2009.org/pag/PDF/2932.pdf>
- 33 Lawn SD, Myer L, Bekker LG et al. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS*, 2006, 20(12):1605-1612.
- 34 Lawn SD, Wood R. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(12):1783-1786.
- 35 Lawn SD, Myer L, Edwards D et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2009, 23(13):1717-1725.
- 36 Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science*, 2003, 301(5639):1535-1537.
- 37 Atun RA, Lebcir RM, Drobniewski F et al. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int J STD AIDS*, 2007, 18(4):267-273.
- 38 Golub JE, Durovni B, King BS et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2008, 22(18):2527-2533.
- 39 Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 21(11):1441-1448.
- 40 Golub JE, Pronyk P, Mohapi L et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009, 23(5):631-636.
- 41 Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009.
- 42 Senior K. Moving closer to a new tuberculosis vaccine. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9:146.

- 43 Von Reyn CF. *The DarDar prime-boost TB vaccine trial in HIV infection: final results*. París, Francia, 2008.
- 44 Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(12):761-776.
- 45 WHO. *New Laboratory Diagnostic Tools for Tuberculosis Control*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
- 46 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 2008, 149(3):177-184.
- 47 Karam F, Mbow F, Fletcher H et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS One*, 2008, 3(1):e1441.
- 48 Raby E, Moyo M, Devendra A et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2489.
- 49 Mandalakas AM, Hesselning AC, Chegou NN et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(4):417-423.
- 50 Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):956-973.
- 51 Pai M, Dheda K, Cunningham J et al. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(6):428-438.
- 52 Day JH, Charalambous S, Fielding KL et al. Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(5):523-529.
- 53 Mohammed A, Ehrlich R, Wood R et al. Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6):792-795.
- 54 Kimerling ME, Schuchter J, Chanthol E et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(11):988-994.
- 55 Chheng P, Tamhane A, Natpratan C et al. Pulmonary tuberculosis among patients visiting a voluntary confidential counseling and testing center, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(3 Suppl 1):54-62.
- 56 Shah S, Demissie M, Lambert L et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-Infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(5):537-545.
- 57 Ayles H, Schaap A, Nota A et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5602.
- 58 Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*, 2010, 362(8):707-716.
- 59 Tamhane A, Chheng P, Dobbs T et al. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(3):347-354.
- 60 Mosimaneotsile B, Talbot EA, Moeti TL et al. Value of chest radiography in a tuberculosis prevention programme for HIV-infected people, Botswana. *Lancet*, 2003, 362(9395):1551-1552.
- 61 Palmieri F, Girardi E, Pellicelli AM et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear. *Infection*, 2002, 30(2):68-74.
- 62 Aderaye G, Bruchfeld J, Assefa G et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* Load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. *Infection*, 2004, 32(6):333-338.

- 63 Chamie G, Luetkemeyer, A., Walusimbi-Nanteza, M., Okwera A., Whalen, C., Mugerwa, R., Havlir, D., Charlebois, E. *Significant variation in radiographic presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata*. Cape Town, Sudáfrica, 2009. <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=1665>
- 64 Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*, 2009, 23(14):1875-1880.
- 65 Mtei L, Matee M, Herfort O et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(10):1500-1507.
- 66 Wood R, Middelkoop K, Myer L et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(1):87-93.
- 67 Steingart KR, Ng V, Henry M et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(10):664-674.
- 68 Getahun H, Harrington M, O'Brien R et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007, 369(9578):2042-2049.
- 69 Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(9):1135-1142.
- 70 Gebre-Selassie S. Evaluation of the concentration sputum smear technique for the laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Trop Doct*, 2003, 33(3):160-162.
- 71 Yassin MA, Cuevas LE, Gebrexabher H et al. Efficacy and safety of short-term bleach digestion of sputum in case-finding for pulmonary tuberculosis in Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(7):678-683.
- 72 Bonnet M, Ramsay A, Githui W et al. Bleach sedimentation: an opportunity to optimize smear microscopy for tuberculosis diagnosis in settings of high prevalence of HIV. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(11):1710-1716.
- 73 Ramsay A, Yassin, M.A., Cambanis, A., Hirao, S., Almotawa, A., Gammo, M., Lawson, L., Arbide, I., Al-Aghbari, N., Al-Sonboli, N., Sherchand, J.B., Gauchun, P., Cuevas, L.E. Front-Loading Sputum Microscopy Services: An Opportunity to Optimise smear-Based Case Detection of Tuberculosis in High Prevalence Countries. *Journal of Tropical Medicine*, 2009, 2009. <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2009/398767.html>
- 74 Steingart KR, Henry M, Ng V et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9):570-581.
- 75 Kivihya-Ndugga LE, van Cleeff MR, Githui WA et al. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(12):1163-1171.
- 76 Prasanthi K, Kumari AR. Efficacy of fluorochrome stain in the diagnosis of pulmonary tuberculosis co-infected with HIV. *Indian J Med Microbiol*, 2005, 23(3):179-181.
- 77 Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(3):173-184.
- 78 Moore DA, Evans CA, Gilman RH et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*, 2006, 355(15):1539-1550.
- 79 Shiferaw G, Woldeamanuel Y, Gebeyehu M et al. Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(4):1093-1097.
- 80 Arias M, Mello FC, Pavon A et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug-susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(5):674-680.
- 81 Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis*, 2007, 196 Suppl 1:S15-27.

- 82 Flores LL, Pai M, Colford JM, Jr. et al. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol*, 2005, 5:55.
- 83 Ling DI, Flores LL, Riley LW et al. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 2008, 3(2):e1536.
- 84 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med*, 2010, 363(11):1005-1015.
- 85 WHO. *Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) - Policy Statement*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf
- 86 Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6):1767-1772.
- 87 Steingart KR, Henry M, Laal S et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J*, 2007, 83(985):705-712.
- 88 Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(3):162-172.
- 89 Kappelhoff BS, van Leth F, MacGregor TR et al. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. *Antivir Ther*, 2005, 10(1):145-155.
- 90 McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ et al. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*, 2007, 196 Suppl 1:S63-75.
- 91 Van Oosterhout JJ, Kumwenda JJ, Beadsworth M et al. Nevirapine-based antiretroviral therapy started early in the course of tuberculosis treatment in adult Malawians. *Antivir Ther*, 2007, 12(4):515-521.
- 92 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(2):253-255.
- 93 Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther*, 2008, 13(4):529-536.
- 94 Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA*, 2008, 300(5):530-539.
- 95 Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *Journal Of the American Medical Association*, 2008, 300(5):530-539.
- 96 Manosuthi W, Tantanathip P, Prasithisirikul W et al. Durability of stavudine, lamivudine and nevirapine among advanced HIV-1 infected patients with/without prior co-administration of rifampicin: a 144-week prospective study. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:136.
- 97 Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36(5):1009-1021.
- 98 Elsherbiny D, Cohen K, Jansson B et al. Population pharmacokinetics of nevirapine in combination with rifampicin-based short course chemotherapy in HIV- and tuberculosis-infected South African patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 65(1):71-80.

- 99 Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(1):36-41.
- 100 DHHS. *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services*. 2008. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 101 Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41(9):681-690.
- 102 Stohr W, Back D, Dunn D et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(5):675-685.
- 103 Friedland G, Khoo S, Jack C et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58(6):1299-1302.
- 104 Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(3):863-868.
- 105 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*, 2005, 19(14):1481-1486.
- 106 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(12):1752-1759.
- 107 Shipton LK, Wester CW, Stock S et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(3):360-366.
- 108 Swaminathan S, Padmapriyadarsini, C., Venkatesan, P., Narendran, G., Kumar, R., Iliayas, S., Pooranaganga, D., Dilip, M., Sakthivel, R., Ramachandran, R. *Once-daily Nevirapine vs. Efavirenz in the Treatment of HIV-infected Patients with TB: A randomized Clinical Trial*. Montreal, Canadá, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/34360.htm>
- 109 Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:42.
- 110 Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A et al. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Medicine*, 2008, 9(5):294-299.
- 111 Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clinical Drug Investigation*, 2006, 26(8):469-479.
- 112 Ribera E, Azuaje C, Lopez RM et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59(4):690-697.
- 113 Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*, 2008, 22(8):931-935.
- 114 Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 2007, 8(2):131-134.

- 115 Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850-1861.
- 116 Srikantiah P, Walusimbi MN, Kayanja HK et al. Early virological response of zidovudine/lamivudine/abacavir for patients co-infected with HIV and tuberculosis in Uganda. *AIDS*, 2007, 21(14):1972-1974.
- 117 Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD005159.
- 118 Li J, Munsiff SS, Driver CR et al. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(1):83-91.
- 119 CDC. *Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-related Tuberculosis. Rifabutin and Antiretroviral therapy*. Atlanta, Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2009. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/rifabutin_therapy.htm
- 120 Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(10):1471-1474.
- 121 WHO. *Unedited draft report of the 17th expert committee on the selection and use of essential medicines*. 23 to 27 March 2009. Version: 18 May 2009. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEBuneditedTRS_2009.pdf
- 122 Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC et al. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S46-51.
- 123 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(8):697-706.
- 124 Blanc FXS, T.; Laureillard, D.; Borand, L.; Rekacewicz, C.; Nerrienet, E.; Madec, Y.; Marcy, O.; Chan, S.; Prak, N.; Kim, C.; Lak, K.K.; Hak, C.; Dom, B.; Sin, C.I.; Sun, S.; Guillard, B.; Sar, B.; Vong, S.; Fernandez, M.; Fox, L.; Delfraissy, J.F.; Goldfeld, A.E. . *Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis*. Viena, Austria, 2010. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=644&AID=17091>
- 125 Velasco M, Castilla V, Sanz J et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(2):148-152.
- 126 Westreich D, MacPhail P, Van Rie A et al. Effect of pulmonary tuberculosis on mortality in patients receiving HAART. *AIDS*, 2009, 23(6):707-715.
- 127 Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(6):361-373.
- 128 Meintjes G, Lawn SD, Scano F et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(8):516-523.
- 129 Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24(1):103-108.
- 130 Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5):667-676.
- 131 Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(5):667-676.

- 132 Lawn SD, Lipman MC, Easterbrook PJ. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections. *Current Opinion in HIV & AIDS*, 2008, 3(4):425-431.
- 133 Colebunders R, John L, Huyst V et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(9):946-953.
- 134 Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(11):1032-1040.
- 135 Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 175(11):1199-1206.
- 136 Spigelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S28-34.
- 137 Diacon AH, Pym A, Grobusch M et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(23):2397-2405.
- 138 Conde MB, Efron A, Loredó C et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*, 2009, 373(9670):1183-1189.
- 139 Getahun H, Havlir D, Granich R et al. Paradigm shift to address drug resistant tuberculosis in people living with HIV needed, and needed now. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14(4):376-378.
- 140 WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008*. Ginebra, Suiza, Organización Mundial de la Salud, 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
- 141 Frieden TR, Sherman LF, Maw KL et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal Of the American Medical Association*, 1996, 276(15):1229-1235.
- 142 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, 368(9547):1575-1580.
- 143 Wright A, Zignol M, Van Deun A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*, 2009, 373(9678):1861-1873.
- 144 Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(7):756-762.
- 145 Warndorff DK, Yates M, Ngwira B et al. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986-1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(8):752-757.
- 146 Churchyard GJ, Corbett EL, Kleinschmidt I et al. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):433-440.
- 147 Aguiar F, Vieira MA, Staviack A et al. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in an HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(1):54-61.
- 148 Pereira M, Tripathy S, Inamdar V et al. Drug resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India. *Indian J Med Res*, 2005, 121(4):235-239.
- 149 Quy HT, Cobelens FG, Lan NT et al. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1):45-51.
- 150 Swaminathan S, Paramasivan CN, Ponnuraja C et al. Anti-tuberculosis drug resistance in patients with HIV and tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(8):896-900.
- 151 Varma JK. Multi-Drug Resistant TB in Thailand: overlapping risk factors, but not independently associated. *Southeast Asia Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 40; en prensa.

- 152 Espinal MA, Laserson K, Camacho M et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(10):887-893.
- 153 Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5561.
- 154 Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S86-107.
- 155 Li X, Zhang Y, Shen X et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis among treated patients in Shanghai, China. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195(6):864-869.
- 156 Andrews JR, Gandhi NR, Moodley P et al. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(11):1582-1589.
- 157 Newton SM, Brent AJ, Anderson S et al. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(8):498-510.
- 158 Cobelens FG, Heldal E, Kimerling ME et al. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda. *PLoS Med*, 2008, 5(7):e150.
- 159 Orenstein EW, Basu S, Shah NS et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(3):153-161.
- 160 Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(7):968-975.
- 161 Leimane V, Riekstina V, Holtz TH et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2005, 365(9456):318-326.
- 162 Kawai V, Soto G, Gilman RH et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 75(6):1027-1033.
- 163 Gandhi NR, Moll AP, Lalloo U et al. Successful integration of tuberculosis and HIV treatment in rural South Africa: the Sizong'oba study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(1):37-43.
- 164 Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S et al. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(3):325-330.
- 165 Shah NS, Pratt R, Armstrong L et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *Journal Of the American Medical Association*, 2008, 300(18):2153-2160.
- 166 O'Donnell MR, Padayatchi N, Master I et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(7):855-861.
- 167 Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA et al. [Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy]. *Medicina (B Aires)*, 2001, 61(6):810-814.
- 168 Scano F, Vitoria M, Burman W et al. Management of HIV-infected patients with MDR- and XDR-TB in resource-limited settings. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(12):1370-1375.
- 169 Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(12 Suppl 3):S501-509.
- 170 Lolekha R, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S et al. Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand: a TB active surveillance network, 2004 to 2006. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:94.
- 171 Hesseling AC, Cotton MF, Jennings T et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(1):108-114.

- 172 Moore DP, Madhi, S.A. *Defining the burden of tuberculosis in a cohort of children enrolled in a pneumococcal vaccine trial*. Durban, South Africa, 2008.
- 173 Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 1997, 11(9):1151-1158.
- 174 Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21(11):1053-1061.
- 175 Jeena PM, Pillay P, Pillay T et al. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(8):672-678.
- 176 Marais BJ, Graham SM, Cotton MF et al. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S76-85.
- 177 Cotton MF, Schaaf HS, Lottering G et al. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(2):225-227.
- 178 Schaaf HS, Krook S, Hollemans DW et al. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(8):685-691.
- 179 Elenga N, Kouakoussui KA, Bonard D et al. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1278 study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(12):1077-1082.
- 180 Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD006418.
- 181 Zar HJ, Cotton MF, Strauss S et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7585):136.
- 182 NIAID. *Anti-TB Drugs Fails to Benefit HIV-Exposed Infants who were Unexposed to TB at Study Enrollment*. Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, 2008. http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/isoniazid_trial.htm
- 183 Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(4):548-558.
- 184 Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009, 87(7):505-511.
- 185 Rabie H, Violar, A., Madhi, S. *Complications of BCG vaccination in HIV-infected and uninfected children: CHER Study*. Boston, Estados Unidos, 2008. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33235.htm>
- 186 Nuttall JJ, Davies MA, Hussey GD et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12(6):e99-105.
- 187 Mansoor N, Scriba TJ, de Kock M et al. HIV-1 infection in infants severely impairs the immune response induced by Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199(7):982-990.
- 188 WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Ginebra, Suiza, Organización Mundial de la Salud, 2006. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
- 189 Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BBMC Infectious Diseases*, 2007, 7:140.
- 190 Swaminathan S, Datta M, Radhamani MP et al. A profile of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in children. *Indian Pediatrics*, 2008, 45(9):743-747.

- 191 Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP et al. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(12):1038-1045.
- 192 Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006, 118(5):e1350-1359.
- 193 Madhi SA, Huebner RE, Doedens L et al. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):448-454.
- 194 Schaaf HS, Geldenduyts A, Gie RP et al. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17(7):599-604.
- 195 Kumar A, Upadhyay S, Kumari G. Clinical Presentation, treatment outcome and survival among the HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Current HIV Research*, 2007, 5(5):499-504.
- 196 Graham SM, Coulter JB, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(1):12-23.
- 197 Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*, 2004, 364(9452):2196-2203.
- 198 Walters E, Cotton MF, Rabie H et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatrics*, 2008, 8:1.
- 199 Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Medicine*, 2009, 7:19.
- 200 Edmonds A, Lusiana J, Napravnik S et al. Anti-retroviral therapy reduces incident tuberculosis in HIV-infected children. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38(6):1612-1621.
- 201 Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 47(5):566-569.
- 202 Ren Y, Nuttall JJ, Eley BS et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(5):439-443.
- 203 Martinson NA, Morris L, Gray G et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 44(2):148-153.
- 204 Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(2):135-147.
- 205 NIAID. *Ritonavir-boosted Lopinavir Proves superior to Nevirapine in HIV-Infected Infants Who Received Single-Dose Nevirapine at Birth*. Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, 2009. <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/P1060.htm>
- 206 Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(1):53-58.
- 207 Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(4):417-423.
- 208 Soeters M, de Vries AM, Kimpen JL et al. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape--the influence of HIV infection and drug resistance. *South African Medical Journal*, 2005, 95(8):602-606.
- 209 Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics*, 2006, 117(6):2022-2029.

- 210 Pillay T, Khan M, Moodley J et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(3):155-165.
- 211 Pillay T, Khan M, Moodley J et al. The increasing burden of tuberculosis in pregnant women, newborns and infants under 6 months of age in Durban, KwaZulu-Natal. *South African Medical Journal*, 2001, 91(11):983-987.
- 212 Kali PB, Gray GE, Violari A et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(3):379-381.
- 213 Gupta A, Nayak, U., Gupte, N., Garde, L., Patil, S., Bhosale, R., Kakrani, A., Bhore, A., Sastry, G., Bollinger, R. *TB Screening for active Disease among HIV-infected Indian Pregnant Women at Delivery is Feasible and Has Good Negative Predictive Value*. Boston, Estados Unidos, 2008. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33048.htm>
- 214 Hageman J, Shulman S, Schreiber M et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*, 1980, 66(6):980-984.
- 215 Pillay T, Adhikari M. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29(2):467-468.
- 216 Khan M, Pillay T, Moodley JM et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001, 15(14):1857-1863.
- 217 Jana N, Vasishta K, Jindal SK et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1994, 44(2):119-124.
- 218 Jana N, Vasishta K, Saha SC et al. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(9):645-649.
- 219 Pillay T, Sturm AW, Khan M et al. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(1):59-69.
- 220 Gupta A. *Mother to child transmission of TB: what do we know?* Cape Town, Sudáfrica, 2009. http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/Mother%20to%20child%20transmission%20of%20TB%20what%20do%20we%20know%20by%20Amita%20Gupta,%20India.pdf
- 221 De Cock KM, Fowler MG, Mercier E et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Journal Of the American Medical Association*, 2000, 283(9):1175-1182.
- 222 Gupta A, Nayak U, Ram M et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(2):241-249.
- 223 Chimzizi R, Harries, A., Gausi, F. *Report of a country-wide survey of HIV/AIDS services in Malawi for the year 2004*. Lilongwe, Malawi, Programa Nacional contra la Tuberculosis, Unidad del VIH, Comisión Nacional contra el Sida y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Ministerio de Salud, 2005.
- 224 Scardigli A. *Integration between HIV services and TB services: the experience of a rural health centre in Mozambique*. Kampala, Uganda, resumen 1548, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/18/18_1548_Scardigli.pdf
- 225 Shetty PV, Granich RM, Patil AB et al. Cross-referral between voluntary HIV counselling and testing centres and TB services, Maharashtra, India, 2003-2004. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):26-31.
- 226 Gasana M, Vandebriel G, Kabanda G et al. Integrating tuberculosis and HIV care in rural Rwanda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):39-43.
- 227 Makubi AN, Ismail, S., Hawkins, C., Chalamilla, G., Unni, S., Mugusi, F., Semwiko, A., Fawzi, W. *TB/HIV Integration Services Within The PEPFAR-Funded Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam City Council, and Harvard School of Public Health (MDH) HIV/AIDS Care and Treatment Program, Dar es Salaam, Tanzania*. Kampala, Uganda, resumen 1077, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf

- 228 Friedland G, Harries A, Coetzee D. Implementation issues in tuberculosis/HIV program collaboration and integration: 3 case studies. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S114-123.
- 229 Jahn A, Tweya, H., Gareta, D., Zimba, S., Mulinde, H., Kalulu, M., Phiri, S., Boxshall, M., Gottlieb, A. *Challenges in effective TB/ART Integration and the Riddle of Monitoring Referrals in routine Public Health Services*. Kampala, Uganda, resumen 675, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 230 WHO. *Global Tuberculosis Control 2009 - Epidemiology, Strategy, Financing*. Ginebra, Suiza, Organización Mundial de la Salud, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf
- 231 Ramachandran R, Chandrasekaran V, Muniyandi M et al. Cross-referral between HIV counselling and testing centres and smear microscopy centres in Tamil Nadu. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):221-225.
- 232 Kanara N, Cain KP, Chhum V et al. Association between distance to HIV testing site and uptake of HIV testing for tuberculosis patients in Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):226-231.
- 233 Inamdar VM, Kandula, V.R., Gurnani, V., Vaj Payee, J., Cunningham, L., Shastri, S. *Integrating Tuberculosis Control with HIV Care and Support Services - Lesson from Southern India*. Kampala, Uganda, resumen 57, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 234 Van't Hoog AH, Onyango J, Agaya J et al. Evaluation of TB and HIV services prior to introducing TB-HIV activities in two rural districts in western Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):32-38.
- 235 Kanara N, Cain KP, Laserson KF et al. Using program evaluation to improve the performance of a TB-HIV project in Banteay Meanchey, Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):44-50.
- 236 Corneli A, Jarrett NM, Sabue M et al. Patient and provider perspectives on implementation models of HIV counseling and testing for patients with TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):79-84.
- 237 Verkuil S, Makaluza, V., Macharia, D., Jagwer, G., Flam, R. *Providing HAART To HIV Co-infected TB In-patients: Lessons Learnt From a TB Hospital in The Eastern Cape, South Africa*. Kampala, Uganda, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 238 Corbett EL. *Prospects for Better Control of HIV/TB: From the Clinic to the Community*. Montreal, Canadá, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/data/files/webcast.htm>
- 239 Espinal MA, Perez EN, Baez J et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*, 2000, 355(9200):275-280.
- 240 Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 164(12):2166-2171.
- 241 Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*, 2006, 367(9514):926-937.
- 242 Currie CS, Floyd K, Williams BG et al. Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health*, 2005, 5:130.
- 243 Currie CS, Williams BG, Cheng RC et al. Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? *AIDS*, 2003, 17(17):2501-2508.
- 244 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1969, 17:66-70.
- 245 WHO. "Community TB care in Africa" - A collaborative project coordinated by WHO - Report on a "lessons learned" meeting in Harare, Zimbabwe, 27-29 September 2000. Ginebra, Suiza, Organización Mundial de la Salud, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_TB_2001.291.pdf

- 246 Adatu F, Odeke R, Mugenyi M et al. Implementation of the DOTS strategy for tuberculosis control in rural Kiboga District, Uganda, offering patients the option of treatment supervision in the community, 1998-1999. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S63-71.
- 247 Floyd K, Skeva J, Nyirenda T et al. Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility involvement in tuberculosis care in Lilongwe District, Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S29-37.
- 248 Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J et al. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S80-85.
- 249 Nganda B, Wang'ombe J, Floyd K et al. Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility involvement in tuberculosis care in Machakos District, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S14-20.
- 250 Miti S, Mfungwe V, Reijer P et al. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S92-98.
- 251 Ayles HM, Sismanidis C, Beyers N et al. ZAMSTAR, The Zambia South Africa TB and HIV Reduction study: Design of a 2 x 2 factorial community randomized trial. *Trials*, 2008, 9:63.
- 252 Corbett EL. Protocol 06PRT/3449: A cluster randomised trial of two intensified tuberculosis case-finding strategies in an urban community severely affected by HIV (DETECTB) (ISRCTN84352452). *Lancet*, 2006. <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/06PRT-3449>
- 253 Mitnick C, Bayona J, Palacios E et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2):119-128.
- 254 Corbett EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163(9):1009-1021.
- 255 Lonroth K, Jaramillo E, Williams BG et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, 2009, 68(12):2240-2246.
- 256 Granich RM, Gilks CF, Dye C et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373(9657):48-57.
- 257 Banerjee A, Harries AD, Mphasa N et al. Prevalence of HIV, sexually transmitted disease and tuberculosis amongst new prisoners in a district prison, Malawi. *Tropical Doctor*, 2000, 30(1):49-50.
- 258 Drobniewski FA, Balabanova YM, Ruddy MC et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. *European Respiratory Journal*, 2005, 26(2):298-304.
- 259 WHO. *Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users - An integrated approach*. Ginebra, Suiza, Organización Mundial de la Salud, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, ONUSIDA - Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf

ANEXO 1

Cuadro A1

Número de publicaciones del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2009 encontradas por medio de PubMed y relacionadas con las prioridades en materia de investigación que se presentaron en el documento *Prioridades de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos con recursos limitados (2005)* por área temática

ÁREA DE INVESTIGACIÓN	PRIORIDADES EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN	NÚMERO DE PUBLICACIONES
Tratamiento preventivo de la tuberculosis	Obstáculos en el macronivel para la administración de tratamiento preventivo con isoniazida	10
	Resultados del programa nacional de tratamiento preventivo con isoniazida en Botswana	0
	Eficacia en poblaciones y regiones especiales con resistencia elevada a la isoniazida	4
	Algoritmo óptimo para descartar la tuberculosis	9
	Beneficio añadido del tratamiento preventivo con isoniazida en las personas que reciben tratamiento antirretrovírico	2
	Subgrupos de personas que probablemente se beneficiarán del tratamiento preventivo con isoniazida	1
	Eficacia del tratamiento preventivo con isoniazida en los lactantes y niños	3
Tratamiento preventivo con cotrimoxazol	Función del cotrimoxazol en el contexto del tratamiento antirretrovírico	7
	Momento óptimo para comenzar la administración de cotrimoxazol en personas infectadas por el VIH o aquejadas de sida y tuberculosis (con y sin tratamiento antirretrovírico)	0
	Determinantes que influyen en la eficacia de la profilaxis con cotrimoxazol	7
	Mejores estrategias de prestación para mejorar la captación para el tratamiento preventivo con cotrimoxazol	7
Tratamiento antirretrovírico de las personas infectadas por el VIH o aquejadas de sida que tienen tuberculosis o la desarrollan	Momento óptimo para comenzar el tratamiento antirretrovírico en las personas infectadas por el VIH/sida que tienen tuberculosis activa o desarrollan la tuberculosis	5
	Mejores regímenes de tratamiento antirretrovírico, con el ajuste de dosis necesario, que pueden utilizarse junto a pautas de tratamiento antituberculoso	18
	Perfil de la eficacia y la seguridad de regímenes alternativos de tratamiento antirretrovírico (por ejemplo, con tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa)	5
	Mejor definición clínica del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria que puede usarse en entornos con recursos limitados (estudios de validación)	11
	Rentabilidad de los diferentes regímenes y estrategias	1
	Requisitos mínimos para la vigilancia clínica y de laboratorio de los resultados relacionados con la eficacia y la seguridad	1
	Mejores estrategias para la medición y el mejoramiento del cumplimiento de las personas que reciben tratamiento antituberculoso y antirretrovírico	6

ÁREA DE INVESTIGACIÓN	PRIORIDADES EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN	NÚMERO DE PUBLICACIONES
Búsqueda intensificada de casos	Encuestas de prevalencia	16
	Umbral para el comienzo de las actividades intensificadas de búsqueda de casos de los programas nacionales contra la tuberculosis y los programas nacionales de control de la infección por el VIH/sida	0
	Mejora de las estrategias de detección de casos en entornos clínicos	13
	Validación de métodos de tamizaje	8
	Sistemas para registrar y notificar sistemáticamente los casos adicionales de tuberculosis detectados mediante la búsqueda intensificada de casos	11
Tuberculosis con baciloscopia negativa	Algoritmos de diagnóstico para acortar el tiempo que debe transcurrir para llegar a un diagnóstico de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa y para incluir el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar	7
	Validación de algoritmos de diagnóstico adaptados en niños	3
	Nuevas herramientas de diagnóstico	18
	Utilidad de la radiografía de tórax en el proceso de diagnóstico	5
	Factibilidad de técnicas prometedoras, como el método de la lejía y la microscopia de fluorescencia	20
	Desarrollo de la tecnología apropiada	10
	Mejora de los procedimientos de notificación	1
TOTAL		209

Cuadro A2

Número de publicaciones por año, del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2009, relacionadas con las prioridades en materia de investigación que se encontraron en el documento de la OMS Prioridades de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos con recursos limitados (2005). La búsqueda de las publicaciones se realizó en la base de datos PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

AÑO	NÚMERO DE PUBLICACIONES
2004	20
2005	23
2006	29
2007	31
2008	50
2009	56
TOTAL	209

ANEXO 2

Cuadro A3

Definición de los criterios y la escala de clasificación de la prioridad que se utilizaron en las cuestiones en materia de investigación que determinaron el comité consultivo y el consejo de examen. La clasificación de las cuestiones relativas a la investigación se remitió por conducto de una encuesta en línea.

CRITERIOS DE PRIORIDAD	DEFINICIÓN	ESCALA DE CLASIFICACIÓN	PUNTUACIÓN
Eficacia	La cuestión aporta conocimientos, datos probatorios y estrategias para reducir eficazmente la carga de tuberculosis (morbilidad y mortalidad) en las personas infectadas por el VIH, de una manera oportuna y rentable.	Improbable	0
		Algo probable	1
		Probable	2
		Muy probable	3
Posibilidad de obtener resultados	La cuestión aporta conocimientos, datos probatorios y estrategias que pueden utilizarse en entornos a gran escala de una manera que tenga en cuenta al paciente.	Improbable	0
		Algo probable	1
		Probable	2
		Muy probable	3
Posibilidad de rendición de cuentas	La cuestión aporta conocimientos, datos probatorios y estrategias de una manera ética (es decir, protegiendo los derechos de las personas coinfectadas por el VIH y el bacilo tuberculoso, evitando dañarlos y potenciando al máximo su bienestar) y de una manera metodológica sólida (es decir, ensayos aleatorizados, estudios prospectivos realizados adecuadamente).	Improbable	0
		Algo probable	1
		Probable	2
		Muy probable	3
Equidad	La cuestión aporta conocimientos, datos probatorios y estrategias para reducir la carga de la tuberculosis y la infección por el VIH (morbilidad y mortalidad) en todos los grupos, en particular en aquellos que presentan mayor riesgo, como las personas pobres o marginadas, los niños y las mujeres.	Improbable	0
		Algo probable	1
		Probable	2
		Muy probable	3
Puntuación total (puntuación mínima [0]: baja prioridad; puntuación máxima [12]: alta prioridad)			

Organización Mundial de la Salud
20 av. Appia, CH-1211 Ginebra 27, Suiza
Departamento Alto a la Tuberculosis
E-mail: tbdocs@who.int
Sitio web: <http://www.who.int/tb/publications/2010/en/index.html>

Departamento de VIH/SIDA
E-mail: hiv-aids@who.int
Sitio web: <http://www.who.int/hiv/pub/en/>

ISBN 978 92 4 350030 0

