

Tuberculosis-VIH: Fisiopatología de la coinfección

Tuberculosis-HIV: Pathophysiology of coinfection

Guillermo Mayares Villegas^{1*}.

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas que más muertes ha causado en la historia de la humanidad; hasta la fecha, sigue siendo un problema importante de salud pública, con un estimado de 10.4 millones de casos nuevos en el mundo¹. En el año 2017, México ocupó el tercer lugar en incidencia de casos de Tuberculosis pulmonar en América latina².

La enfermedad es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* y se adquiere por transmisión de persona a persona mediante microorganismos transportados por vía aérea desde un caso activo a un anfitrión susceptible³. La tuberculosis primaria es la forma clínica que aparece en una persona no sensibilizada y puede producir -a nivel de los pulmones- consolidación lobular, adenopatía hiliar y derrame pleural; mientras que la tuberculosis secundaria aparece en un anfitrión previamente sensibilizado, típicamente afectando los vértices superiores de los lóbulos pulmonares y suele producir cavitación con posterior necrosis caseosa^{3,4}. Ambas formas clínicas pueden ser progresivas y diseminarse por vía hematogena, produciendo manifestaciones extrapulmonares.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus ARN monocatenario formado por una partícula esférica de 80 a 100 nanómetros de diámetro⁵. Se transmite por la vía sexual, parenteral y vertical⁶. La inmunodeficiencia progresiva es resultado directo de sus efectos sobre las células inmunes e indirecto debido al estado generalizado de inflamación y activación inmune por la infección crónica⁶.

Las personas infectadas con VIH tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis debido a que presentan un déficit en la

inmunidad celular^{3,4}. Por ello, suele ser bastante frecuente la coinfección entre ambas entidades patológicas. Además, la tuberculosis es la principal causa infecciosa de muerte en pacientes con VIH¹. En el año 2018 en México, la mortalidad de tuberculosis en personas sin VIH fue de 7.25%, mientras que en VIH positivos ascendió a 21.07%. Por tal razón, la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la prolongación por 9 a 12 meses el tratamiento convencional para la tuberculosis (Isoniazida-Rifampicina-Pirazinamida-Etambutol) en pacientes infectados con VIH con riesgo grave de discapacidad, de difícil respuesta al tratamiento o con alto riesgo de mortalidad⁵.

FISIOPATOLOGÍA DE LA COINFECCIÓN

La infección por VIH es un factor de riesgo importante para desarrollar tuberculosis activa, y a su vez, la infección por *M. tuberculosis* conduce a un aumento de la replicación viral que puede contribuir a la progresión del VIH⁸. A continuación, se presentan los principales mecanismos fisiopatológicos que intervienen de manera sinérgica entre ambos microorganismos:

1. Disfunción cuantitativa y cualitativa de Linfocitos T por el VIH

Hasta ahora es el mecanismo fisiopatológico de coinfección más conocido. El VIH ocasiona disminución de los linfocitos T CD4 (disfunción cuantitativa) y provoca respuestas inmunes de-

fectuosas (disfunción cualitativa), como la pérdida de respuestas a antígenos extraños, disfunción en los Linfocitos T CD4 de memoria y secreción deficiente de Interferón- γ (INF- γ)^{8,9} (Figura 1 A). Estas alteraciones predisponen la coinfección de *M. tuberculosis* en personas con VIH, principalmente con recuentos de Linfocitos CD4 <200/ μ L⁹.

2. Inhibición de la fagocitosis y autofagia en los macrófagos por el VIH

El factor regulador negativo (Nef), una proteína accesoria del VIH, inhibe la fagocitosis al interactuar directamente con la proteína adaptadora 1 (AP1) para inhibir el reclutamiento de endosomas que son necesarios para la biogénesis de fagosomas; además, Nef también inhibe la vía de la autofagia al bloquear la maduración de los autofagosomas mediante una interacción directa con el regulador de autofagia beclin 19 (Figura 1 B). Tanto la fagocitosis como la autofagia son mecanismos inmunitarios indispensables para la defensa contra *M. tuberculosis*⁹.

3. Replicación del VIH por respuesta inmune ante *M. tuberculosis*

La replicación del VIH ocurre principalmente en las células T CD4 activadas, por lo tanto, su acumulación y activación en los sitios de inflamación durante la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis* facilita la replicación y propagación del VIH⁹. Además,

la repetición terminal larga (LTR) del VIH incluye sitios de unión para varios factores de transcripción del huésped que se activan en las respuestas inmunes (NF- κ B, AP1, CCAAT, CREB, NFAT); por lo tanto, durante la respuesta inmune innata contra *M. tuberculosis*, el aumento de expresión de estos factores de transcripción aumenta también la transcripción y replicación del VIH⁹ (Figura 1 C).

CONCLUSIÓN

La tuberculosis y el VIH, ambas enfermedades motivo de premio nobel de la medicina (Robert Koch en 1905; Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi en 2008) son un claro ejemplo de sindemia, que es la convergencia de dos o más enfermedades que actúan en conjunto agravando el pronóstico de la enfermedad⁸. Por la elevada frecuencia de esta coinfección, la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 para la prevención y control de la tuberculosis recomienda la búsqueda intencionada de enfermedad tuberculosa activa en personas con serología positiva para VIH, y de manera inversa, sugiere la realización rutinaria de la prueba de VIH en todos los casos de tuberculosis¹⁰. Debido a ello, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que interfieren sinérgicamente en esta coinfección son de suma importancia en la investigación de nuevos enfoques terapéuticos para el manejo de estas dos enfermedades.

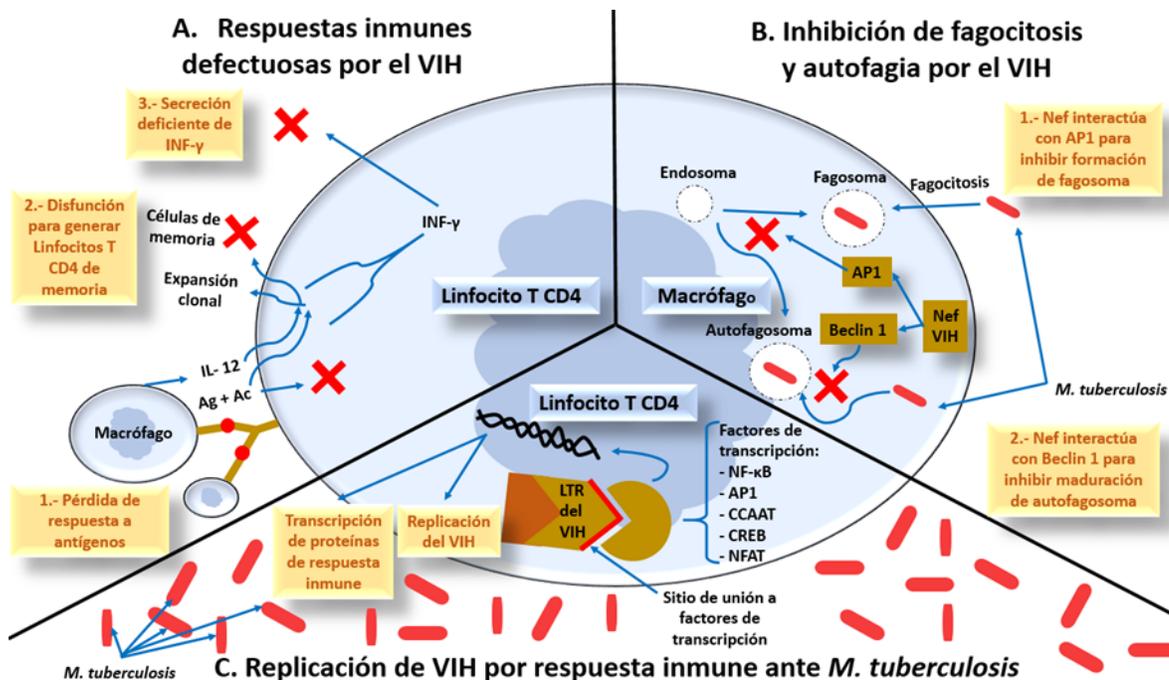


Figura 1. Fisiopatología de la coinfección entre *M. tuberculosis* y VIH: A) respuestas inmunes defectuosas por el VIH; B) inhibición de fagocitosis y autofagia por el VIH; y C) replicación de VIH por respuesta inmune ante *M. tuberculosis*.

REFERENCIAS

1. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017; 86(2): 76-82. DOI: [10.1111/sji.12567](https://doi.org/10.1111/sji.12567)
2. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Micobacteriosis (Tuberculosis y Lepra). México: Secretaría de Salud; 2019. Disponible en: http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/18_Manual_Micobacteriosis.pdf
3. McAdam AJ, Milner DA, Sharper AH. Enfermedades infecciosas. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Patología estructural y funcional.* 9a Ed. España: Elsevier Saunders; 2015. 341-402.
4. Dunphy L, Keating E, Parke T. Miliary tuberculosis in an immunocompetent male with a fatal outcome. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016216720. DOI: [10.1136/bcr-2016-216720](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216720)
5. Capítulo 6. Medidas preventivas para TB/VIH. En: Organización Panamericana de la Salud. *Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017.* Washington, D.C.: OPS; 2017. 78-87. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34855/9789275319857_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y
6. Katz MH. Infección por VIH y Sida. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento 2017.* 56 Ed. México: Mc Graw Hill; 2017. 1330-62.
7. World Health Organization. Tuberculosis country profiles [base de datos en internet]. Ginebra: World Health Organization [actualizada en 2018; acceso 18 de octubre del 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
8. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(2): 351-76. DOI: [10.1128/CMR.00042-10](https://doi.org/10.1128/CMR.00042-10)
9. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(2): 80-90. DOI: [10.1038/nrmicro.2017.128](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128)
10. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis. Diario oficial de la Federación [13 de noviembre del 2013]. Disponible en: <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR39.pdf>

FINANCIAMIENTO

El autor declara que no recibió apoyo financiero de alguna persona física o moral.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no tiene conflictos de interés.