



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

María-Claudia-Peláez-Gil¹, Carlos Villalobos Mora², Gustavo Mora Hernández³.

RESUMEN

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune se presenta en pacientes con infección por VIH o infección avanzada por el virus, días, semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral. Se caracteriza por una restauración gradual de la inmunidad patógeno-específica donde el sistema inmune es capaz de reconocer patógenos presentes pero clínicamente ocultos. Característicamente se presenta después de iniciar la TARV cuando el sistema inmunitario comienza a recuperarse. Puede ser leve o potencialmente mortal.

PALABRAS CLAVE:

Infección por VIH, reconstitución inmune, terapia antirretroviral

ABSTRACT

The immune reconstitution inflammatory syndrome occurs in patients with advanced HIV infection or HIV infection, days, weeks or months after initiation of antiretroviral therapy. It is characterized by a gradual restoration of pathogen specific immunity where the immune system is able to recognize pathogens presents but clinically occult. Characteristically it occurs after starting antiretroviral therapy when the immune system starts to recover. It can be mild or life threatening.

KEY WORDS:

HIV infection, Immune reconstitution syndrome, antiretroviral drugs.

ABREVIACIONES:

TARV (Terapia antirretroviral), SRI (Síndrome de reconstitución inmune), VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), LTCD4 (Linfocitos T CD4), CVP (carga vírica plasmática). GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

1. Especialista en Infectología, Hospital México, Costa Rica. mariacpelaez@gmail.com
2. Especialista en Cirugía General, Hospital San Francisco de Asís, Costa Rica. calvill.md@gmail.com
3. Residente de Medicina Interna, Hospital México. drgustavomora@gmail.com

Recibido para publicación: 05/09/2016

Aceptado: 11/11/2016



INTRODUCCIÓN

A pesar del éxito de la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, existe un subgrupo de pacientes que experimentan un deterioro clínico como consecuencia de la rápida restauración de una respuesta inflamatoria inmune específica excesiva y no controlada, una vez iniciado el tratamiento antirretroviral y se asocia con la reactivación de infecciones subclínicas preexistentes y a ciertos desordenes inflamatorios o enfermedades autoinmunes ⁴.

La evidencia disponible sugiere que la reconstitución de la inmunidad patógeno-específica y la respuesta inflamatoria desencadenada mediante la resolución de la inmunosupresión es la base más probable para el síndrome de reconstitución inmune ¹³.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia del SRI en la literatura médica se basa en estudios retrospectivos y varía entre el 10 y el 25%. El SRI suele aparecer en pacientes gravemente inmunodeprimidos ($CD4 < 50 \text{ cél./}\mu\text{l}$). Comienza generalmente entre 2 y 8 semanas tras el inicio de la terapia antirretroviral y se caracteriza por un empeoramiento clínico paradójico a pesar una mejoría de los marcadores de evolución de la infección por VIH ^{1,2}. Está descrito desde los 4 hasta los 186 días postterapia ¹ y presenta una mortalidad del 4,5% ⁴. Las manifestaciones del SRI en la piel ocurren en promedio en un 50% ². La incidencia del SRI está poco precisada y es muy variable entre los estudios revisados. En una de las series más amplias inherente a Shelburne et al, la entidad se diagnosticó en el 31,7% de los pacientes que iniciaron TARV y estaban infectados por *M.tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* o *Cryptococcus neoformans*. En el Reino Unido, Ratman et al reportaron la enfermedad en el 22,7% de los pacientes ⁹, en Cuba se describió en el 14,3% de una cohorte de enfermos con enfermedad avanzada por VIH y con Tuberculosis tratados con TARV ⁹.

Una de las primeras descripciones se efectuó en 1992 y se relacionó con el uso de zidovudina (AZT) en pacientes inmunosuprimidos que desarrollaban, una vez tratados con TARV sintomatología relacionada con *Mycobacterias* ⁷. Estos cuadros han sido reportados igualmente en otras patologías de la infección avanzada por VIH, siempre asociados a la triterapia y en otras condiciones, como en la esclerosis múltiple ¹², en individuos con trasplante de órganos sólidos, pacientes neutrópenicos, mujeres en el período posparto y en individuos que han recibido inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ^{4,11}.

La información sobre la incidencia y el espectro de SRI en niños es limitado y la mayor parte de la información proviene de estudios hechos en Tailandia, donde se reporta una incidencia de 11.5% a 19% en niños que comienzan TARV ⁷. El SRI ocurre con mayor frecuencia en los pacientes que inician el TARV marcadamente inmunodeprimidos. El grado de afectación de la inmunidad celular tiene que ver con varios elementos en los cuales la mayoría de los autores están



de acuerdo: mayor riesgo de infecciones oportunistas, estado inflamatorio residual, disfunción persistente de células T y disrupción de los mecanismos homeostáticos reguladores. Raramente el SRI tiene lugar en individuos que inician el tratamiento con recuento de LTCD4+ mayor o igual a 350 células x mm³ ⁹.

FISIOPATOLOGÍA

Las células T efectoras secretoras de citocinas juegan un papel importante en la mediación de la respuesta inmune a antígenos propios y foráneos. Las células Th2, inhiben el desarrollo y la función de las células Th1. Durante las infecciones retrovirales, las infecciones oportunistas son usuales posterior al inicio de terapia antirretroviral. Las concentraciones de ARN del VIH disminuyen y la recuperación de las células efectoras inmunes sobreviene después del inicio de la terapia antirretroviral. El desarrollo de SRI se ha propuesto que ocurra en esta etapa de la inmunidad, y este tiempo es consistente con la aparición clínica habitual de SRI dentro de los 2 meses de la iniciación de la terapia antirretroviral ¹³.

Dentro de la primera semana de iniciado el TARV, se describe una reducción importante de la carga viral que es acompañada de un incremento significativo en el número de células CD4. Luego que la replicación viral es bloqueada se suele observar un incremento bifásico en el número de células T CD4 circulantes. En la primera fase, se produce una redistribución del tejido linfoide y en la segunda fase, se observa el incremento de las células CD4 ⁵.

En el desarrollo del SRI parecen intervenir diferentes factores, que incluyen: a) la reconstitución en el número y función de las células de la respuesta inmune; b) la redistribución de los LT; c) un defecto en la función reguladora de estas células; d) cambios en el perfil de los LT ayudadores (Th, en inglés T helper); e) la carga microbiana del agente asociado al desarrollo del síndrome, y f) la susceptibilidad genética del hospedero ¹.

En el caso de la inflamación exagerada y no controlada observada en el SRI, este proceso parece estar mediado por un desequilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria, en donde la respuesta antiinflamatoria es demasiado débil para contrarrestar el efecto ejercido por las células Th1 y Th17 ⁴.

En presencia del 95% de adherencia, la TARV induce reducción mayor del 90% de la carga vírica plasmática (CVP) en las primeras semanas. Esto se traduce en cambios significativos en el recuento, el fenotipo y la función de los linfocitos TCD4+ (LTCD4+) ⁹.

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La necesidad de terapia antirretroviral es particularmente urgente en pacientes con VIH avanzado, porque los pacientes con los recuentos de células T CD4 más bajos han mejorado la supervivencia cuando terapia antirretroviral se inicia en las primeras semanas de terapia antituberculosa ⁶.



El SRI se define como una respuesta inflamatoria patológica que se debe al incremento de la capacidad inmunológica de pacientes infectados por el VIH en TARV, ante antígenos y/o infecciones preexistentes o subclínicas. Shelburne et al, proponen los siguientes criterios diagnósticos: 1) paciente con diagnóstico de VIH que reciba TARV; 2) disminución de valores de carga viral comparados con valores previos a TARV con/sin incremento del recuento de células CD4 en el momento de la aparición de los síntomas; y 3) manifestaciones clínicas compatibles con respuesta inflamatoria, no asociada con evolución esperada de infección previamente diagnosticada o toxicidad por fármacos⁸. El SRI puede ser desencadenado por una amplia variedad de microorganismos patógenos. Esto incluye la reactivación de una infección clínica silente o el empeoramiento de una infección oportunista previamente diagnosticada⁴.

BIOMARCADORES DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Se han propuesto diferentes citocinas, quimiocinas y marcadores inflamatorios como biomarcadores de esta entidad. Entre ellas el interferón-gamma (INF- γ), el factor de necrosis tumora (ITNF- α), la proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL)-2, 6 y 7⁴. Independientemente de las variaciones individuales y de las etiológicas del SRI, pruebas actuales apoyan la existencia de disregulación entre citocinas proinflamatorias (TNF), IL-6, proteína inflamatoria del macrófago 1^a, y citocinas con actividad antiinflamatoria (IL-10, IL-13)⁹.

PRESENTACIÓN CLÍNICA. PRINCIPALES GÉRMENES

CRIPTOCOCOSIS

La criptococosis es relativamente frecuente. Es la enfermedad con mayor mortalidad y morbilidad en personas con enfermedad avanzada por virus de inmunodeficiencia humana, particularmente en África y sureste asiático³. Los síntomas se muestran entre los 3 y 330 días, pero el 61% de los pacientes presentan los síntomas en los primeros 30 días. Un estudio sugiere que la presentación clínica más común es la linfadenitis (56%), seguida por meningitis (40%)⁴. La mortalidad atribuible al SRI por *Cryptococcus* varía entre el 16 y el 36%. Puede ser precedida por biomarcadores como la IL-17 elevada, el GM-CSF disminuido, y la proteína C reactiva > 32 antes del inicio de la TARV⁴.

NEUMOCISTOSIS

La presentación de SRI en pacientes infectados con *Pneumocystis jirovecii*⁹, se ha descrito tanto durante el tratamiento como luego de completar el tratamiento convencional en un primer episodio de infección sin encontrar evidencia de este hongo. Se manifiesta con grados variables de disnea, tos, fiebre y la presencia de infiltrados pulmonares 5-30 días después de iniciada la terapia antirretroviral^{9,4}. El líquido broncoalveolar de estos pacientes se caracteriza por un influjo de linfocitos CD4+ con una relación de células CD4/CD8 que se aproxima a 0,5 en contraste a una relación < 0,1 observada en otros pacientes con VIH y otras infecciones respiratorias⁴.



HISTOPLASMOSIS

Es una micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum*⁹, cuyo reservorio es el suelo, endémica, mundialmente distribuida con fuerte predominio en América¹⁰. El SRI en pacientes con histoplasmosis se manifiesta con síntomas constitucionales en la mayoría de los casos 1-4 meses después del inicio de la TARV. En estos pacientes, además de los síntomas focales asociados a la inflamación de lesiones preexistentes, puede haber compromiso de otros órganos diferentes a los del compromiso inicial. Por otro lado es una entidad poco frecuente, y cuando se presenta este síndrome, cursa con manifestaciones leves⁴.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE.

Un reconocimiento oportuno de los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad y un adecuado manejo sobre cuándo iniciar la ART en cada caso específico, es quizá la única forma de prevenir el desarrollo del IRIS⁴. La Organización Mundial de la Salud ha emitido las siguientes recomendaciones generales: a) Continuar con la terapia antirretroviral. b) Tratar las infecciones oportunistas. c) Recordar que la mayoría de los síntomas del SIRI se resuelven espontáneamente en el transcurso de unas semanas, pero si las reacciones son graves o ponen en peligro la vida, puede requerirse el uso de ciclos cortos con corticosteroides para suprimir las reacciones inflamatorias exageradas. d) Emplear prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día por 5 a 10 días². La severidad dictará la necesidad de tratar de controlar la inflamación con el uso de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos; rara vez será necesario suspender la TARV⁴.

BIBLIOGRAFÍA.

1. De la Torre, J., Del Arco, A., Prada, J. y Aguilar, J. (2006). Síndrome de reconstitución inmune. en pacientes con infección VIH. Estudio prospectivo de una serie de casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 24(8), 533-7.
2. Fernández, R. y Arenas, R. (2008). Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Una revisión para entenderlo. *Med Cutan Iber Lat Am*, 36(3), 113-119.
3. Haddow, L. (2010). Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*, 10, 791-802.



4. Hidrón, A. y González, A. (2012). Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. *Infectio*, 16(Supl 3), 51-58.
5. Pinto, M., et al. (2007). Enfermedad de Graves: Presentación tardía de síndrome de reconstitución inmune en VIH/SIDA: Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hered*, 18, 218-221.
6. Pinto, M., et al. (2015). Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 15, 429-38.
7. Quian, J., Gutiérrez E. y González, V. (2012). Síndrome de reconstitución inmune relacionado con meningitis por *Cryptococco* en una adolescente infectada con el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Méd Urug*, 28(3), 215-220.
8. Ramírez, A., Bartolo, L., García, A. y Aguilar, W. (2014). Foliculitis eosinofílica asociada a infección por VIH como manifestación del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. *PIEL(BARC)*, 29 (2), 119 – 127.
9. Reyes, A. y Bouza, Y. (2010). Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28(2), 110-121.
10. Rico, M., Asensio, P., Pavón, G., Scasso, M., Brusco, J., Martínez, P. y Zoppi, J. (2010). Histoplasmosis diseminada. *Arch. Argent. Dermatol.*, 60, 105-110.
11. Ripper, J., Pelazas, R., González, J. y Santolaria, F. (s.f.). Síndrome de reconstitución inmune en un caso de tuberculosis diseminada, tras retirada del tratamiento con Adalimumab. *Revista Clínica Española*, 212, 4, 219-221.
12. Sáez, D., Bahamondes, L., Lam, G., Arellano, L. y Lillo, P. (2006). Síndrome de restauración inmune asociado a tratamiento antirretroviral y criptococosis meníngea. Caso clínico. *Rev Méd Chile*, 134, 1310-1314.
13. Singh, N. & Perfect, J. (2007). Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis*, 7, 395-401.