

Fallo inmunológico en personas que viven con VIH

Dra. Kamila Navarro
Dr. Giuliano Medina
Asist. Dra Lucia Araujo

Hoja de ruta

- Caso clínico
- Definiciones e importancia del tema
- Causas
- Factores de riesgo
- Seguimiento
- Tratamiento
- Conclusiones
- Aprendizajes

Caso clínico

FP: SM, 52 años. Vendedor. Procedente de Montevideo.

AP:

- VIH diagnosticado en 2020 en contexto de análisis clínico de rutina. CD4 nadir: 80 cel/mm. Inicia TARV con coformulado Atripla (TDF/FTC/EFV), logrando CV indetectable a los 2 meses. No enfermedades oportunistas. Actualmente Marzo/23 110CD4 y CV indetectable. Adhiere al tratamiento.
- No alergias medicamentosas.
- Tabaquista IPA 20. Niega otros consumos.
- Inmunizado para SarsCov2 con 3 dosis. Esquema inicial de Sinovac + booster de Pfizer. No cursó COVID19.

EA: Concorre a la consulta por control. Buena tolerancia y adherencia al TARV. Bajo profilaxis primaria con TMP/STX para PCP. Niega síntomas respiratorios. No síntomas neurológicos. No lesiones en la piel. No fiebre. Tu y td sin particularidades.

Preguntas disparadoras

- ¿Realiza algún planteo clínico basándose en la historia anterior?
- ¿Que paraclínica le solicitarían a este paciente?
- ¿Qué otras patologías o diagnósticos diferenciales descartaría?
- ¿Realizaría algún cambio en el tratamiento?

Definiciones

¿Qué es lo esperable en una persona que vive con VIH (PVV) luego de iniciar TARV?

- Carga viral indetectable en un curso de 12-24 semanas.
- Incremento de LT CD4 entre 50 a 150 cél/mm³ durante el primer año, posteriormente entre 50 y 100 al año hasta estabilizarse.

Definiciones

Fallo virológico:

- Ocurre cuando el TARV deja de suprimir la carga viral de una PVV debajo de 200 copias/ml.
- Son factores determinantes de fracaso virológico: intolerancia y toxicidad, dificultad en la adherencia y farmacorresistencia.

Definiciones

Fallo inmunológico:

- Se considera cuando existe una falta de incremento de los LT CD4 al año de iniciada la TARV (mínimo 25 a 50 células/mL).
- También con un descenso entre 30% y 50% del valor previo, confirmado en 2 determinaciones separadas por lo menos 30 días.

¿Qué conductas tomarían al respecto con este tipo de pacientes?
¿Qué paraclínicas solicitarían?

2 escenarios frente al FALLO INMUNOLÓGICO

Con causas detectables y modificables

VS

No respondedores inmunológicos (NRI)

Causas modificables

Coinfecciones

VHC: Se observa menor respuesta inmunológica a TARV.

- Progreso de la inmunosupresión y interrupción de la recuperación vía inducción de apoptosis de linfocitos T CD4 y CD8

Es menos claro el rol de VHB y CMV:

- Para VHB se ha observado un menor número de CD4+ al inicio de TARV.

TBC: Depleción de linfocitos T CD4+ y monocitos

- Afectación directa de los LT CD4+, contribución al estado inflamatorio crónico

Causas modificables:

Farmacológicas

Zidovudina: Efectos negativos sobre médula ósea secundarios a la cronicidad

- Afectación de linfocitos en etapas tempranas en la médula
- Inhibición de progenitores hematopoyéticos
- Disfunción mitocondrial, con posible apoptosis consecuente

Tratamientos y profilaxis de infecciones oportunistas

- Foscarnet
- Ganciclovir
- Inhibidores de la síntesis de folatos (TMP/STX)

¿Qué sucede cuando a pesar de la resolución de estos puntos, no se logra la recuperación inmunológica?

- Una vez lograda una supresión viral sostenida, en un paciente cuyas causas modificables fueron descartadas o tratadas, pero que persiste sin lograr la reconstitución inmunológica total.
 - **No respondedores inmunológicos (NRI)**

No respondedores inmunológicos (NRI)

No existe una definición clara al respecto:

- Pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ entre 350 y 500 cel/ul luego de 4 a 7 años de inicio de tratamiento con ARV efectivo con carga viral en sangre indetectable.
- En los últimos años el cociente T CD4/CD8 ha emergido como marcador de mala recuperación y disfunción inmunitaria, relacionado con la progresión clínica.

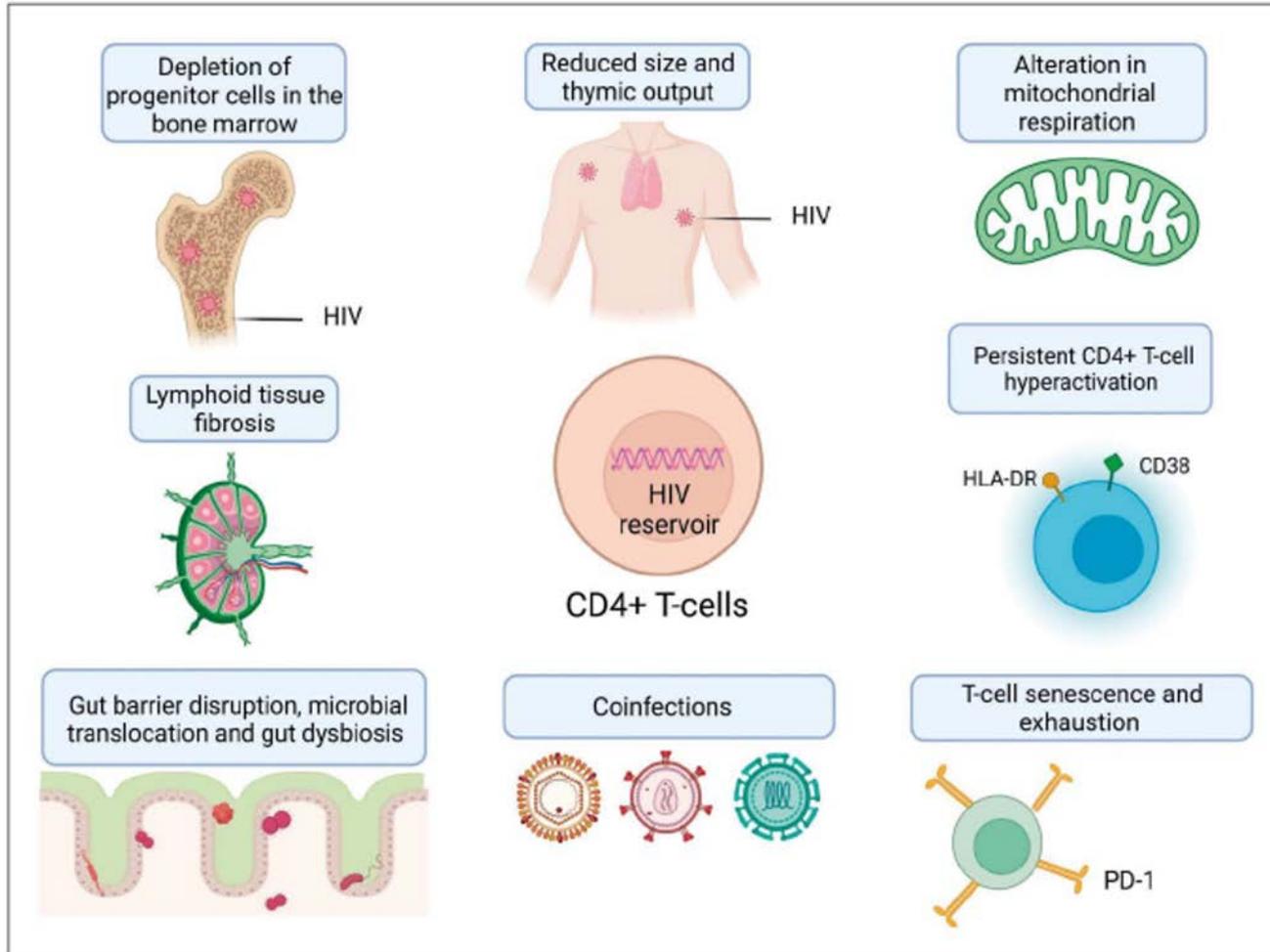
Importancia

- Un 30% de los pacientes bajo TARV no logran normalizar los recuentos de linfocitos T CD4+, pese a la supresión completa de la carga viral del virus.
- Mayor riesgo de progresión a estadio clínico SIDA y mayor riesgo de mortalidad.
- Mayor morbi-mortalidad asociada a enfermedades no oportunistas.

Causas desencadenantes

Multifactorial

- Estado inflamatorio crónico y exhaustión del sistema inmune
- Depleción de células progenitoras en médula ósea
- Disminución del tamaño y la función del timo
- Alteración mitocondrial
- Fibrosis del tejido linfático
- Alteración de la mucosa intestinal y su equilibrio



Causas desencadenantes

Estado inflamatorio crónico:

- Persistencia desde la infección temprana a pesar de TARV e indetectabilidad
- Producción de citoquinas inflamatorias
- Inducción de apoptosis de linfocitos
- Concomitante disminución de linfocitos T reguladores y NK
- Sobre-presentación de antígenos: agotamiento de la respuesta T

Efectos sobre la médula ósea

- Depleción de células progenitoras por apoptosis
- Alteración en la producción de citoquinas estimulantes
- Pobre diferenciación de progenitoras hematopoyéticas en células T

Causas desencadenantes

Disfunción Tímica:

- Los INR poseen un tamaño reducido de timo y por ende niveles bajos de timopoyetina (responsable de la maduración de los linfocitos T)

Citoquinas:

- Hiperproducción de IL-7 (liberada durante linfopenia como estimulante) a causa de una disminución de expresión y función de su receptor
- Citoquinas de proliferación, activación y diferenciación en déficit

Causas desencadenantes

Disrupción de la mucosa intestinal:

- Afectación desde el inicio de la infección
- Disrupción de las uniones estrechas
- Apoptosis de LT CD4+ Th17 y cambios en la microbiota
- Apoptosis de enterocitos
- Contribución al estado inflamatorio crónico secundario a la translocación bacteriana

Afectación mitocondrial

- Alteración de la respiración celular de los linfocitos
- Disrupción en las vías metabólicas de la mitocondrias

Factores de riesgo

- Bajo conteo de LD CD4+ previo al inicio de TARV (200 cél/ μ L)
- Edad avanzada (50 años)
- Retraso en el inicio de TARV
- TARV: Planes con INNTR presentan recuperación más lenta en comparación con aquellos con IP o INSTI.

Rajasuriar R et al. 2011. PLoS ONE [Internet]. [consultado el 10 de mayo de 2023];6(6):e20713. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020713>

Gunda DW et al. 2017. BMC Res Notes [Internet]. [consultado el 10 de mayo de 2023];10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2521-0>

Yang X et al. J Leukoc Biol [Internet]. [consultado el 9 de mayo de 2023];107(4):597-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jlb.4mr1019-189r>

Tratamiento

- Los resultados de salud podrían mejorar con el **diagnóstico y tratamiento temprano**, exámenes de detección de cáncer, intervenciones en el estilo de vida para disminuir los factores de riesgo y control de coinfecciones y comorbilidades.
- **La introducción temprana de TARV** sigue siendo la **única herramienta efectiva** para apoyar la ganancia de linfocitos LT CD4 a largo plazo:
 - Minimiza la carga viral
 - Disminuye el grado de inflamación residual
 - Limita el daño de la mucosa
 - Reducción de la fibrosis del tejido linfoide

Tratamiento

No se recomienda (para mejora de respuesta inmunológica):

- **Uso de “mega-TARV”** (Adición de más fármacos ARV a una TARV supresiva), **ya que no ha demostrado mejorar los resultados en comparación con las terapias convencionales.**
- Cambio de clases de ARV dentro de una terapia supresiva.

Tratamiento

Otros enfoques ha intentando disminuir la activación inmunológica con medicamentos que actúan sobre la inflamación o sus causas:

- El tratamiento con IL-2 e IL-7 pueden aumentar la cantidad de LT CD4 pero en dos grandes ensayos aleatorios no demostraron beneficios clínicos.
- La hidroxicloroquina disminuye el porcentaje de células T y monocitos activados y aumenta la cantidad de células vírgenes entre las progenitoras de células hematopoyéticas.
- La suplementación con Vitamina D, si bien podría mejorar los niveles de inflamación y el conteo de LT CD4, aún no tiene evidencia que lo recomiende.

Seguimiento

Profilaxis primaria para infecciones oportunistas:

- Existe acuerdo en que recuentos de LT CD4 mayores a 100 cél/ μ L en forma estable
- No existen recomendaciones dirigidas específicamente para este grupo.
- Deberán ser acordes a la inmunidad alcanzada y los antecedentes, de manera individualizada.

Conclusiones

- El fallo inmunológico representa un porcentaje no despreciable de las PVV.
- Siempre es importante la búsqueda de causas subyacentes en las que podemos actuar.
- La mejor forma de mejorar el pronóstico es con el inicio temprano de TARV.
- El mayor impacto en esta población es en las enfermedades no oportunistas y no transmisibles relacionadas a la inflamación crónica.

Aprendizajes

- Se trata de una problemática de difícil abordaje dada la escasez de estudios dirigidos.
- No existen guías específicas que traten esta problemática.
- El seguimiento de estos pacientes debe ser individualizado y enfocado en la prevención de las complicaciones asociadas.
- Es importante la actualización respecto al tema sobre posibles terapias concomitantes a futuro.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.