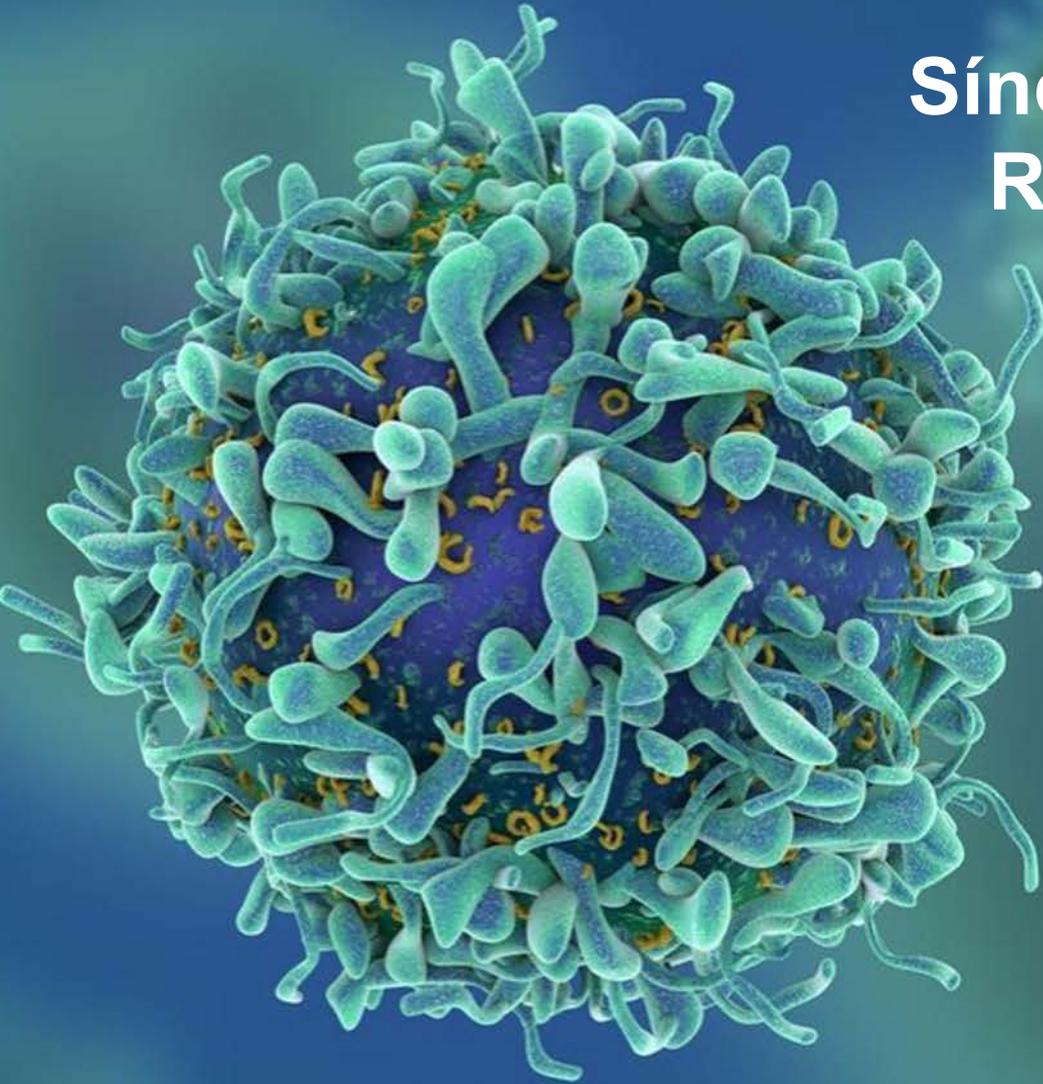


Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)



Dra. Sofía Pimienta
Dr. Liber Fernández
Asist. Dr Santiago Gemelli

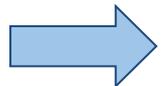
14 de Julio de 2023

Temario

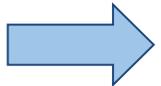
- Importancia del Tema
- Introducción
- Definiciones
- Fisiopatología
- Factores de Riesgo
- Clínica
- Criterios Diagnósticos y Biomarcadores
- Prevención
- Pronóstico
- Conclusiones

Importancia del Tema

- La incidencia global del SIRS es desconocida, pero se estima que entre el 25% y 30% de las personas con VIH que reciben TARV lo presentan.
- 45% de quienes tienen una infección oportunista previa.
- Ocurre con más frecuencia con conteos de linfocitos CD4+ menores de 50 cel/mm³ y caída de 1log en la CV
- 4.5% de Mortalidad
- Dificultad diagnóstica



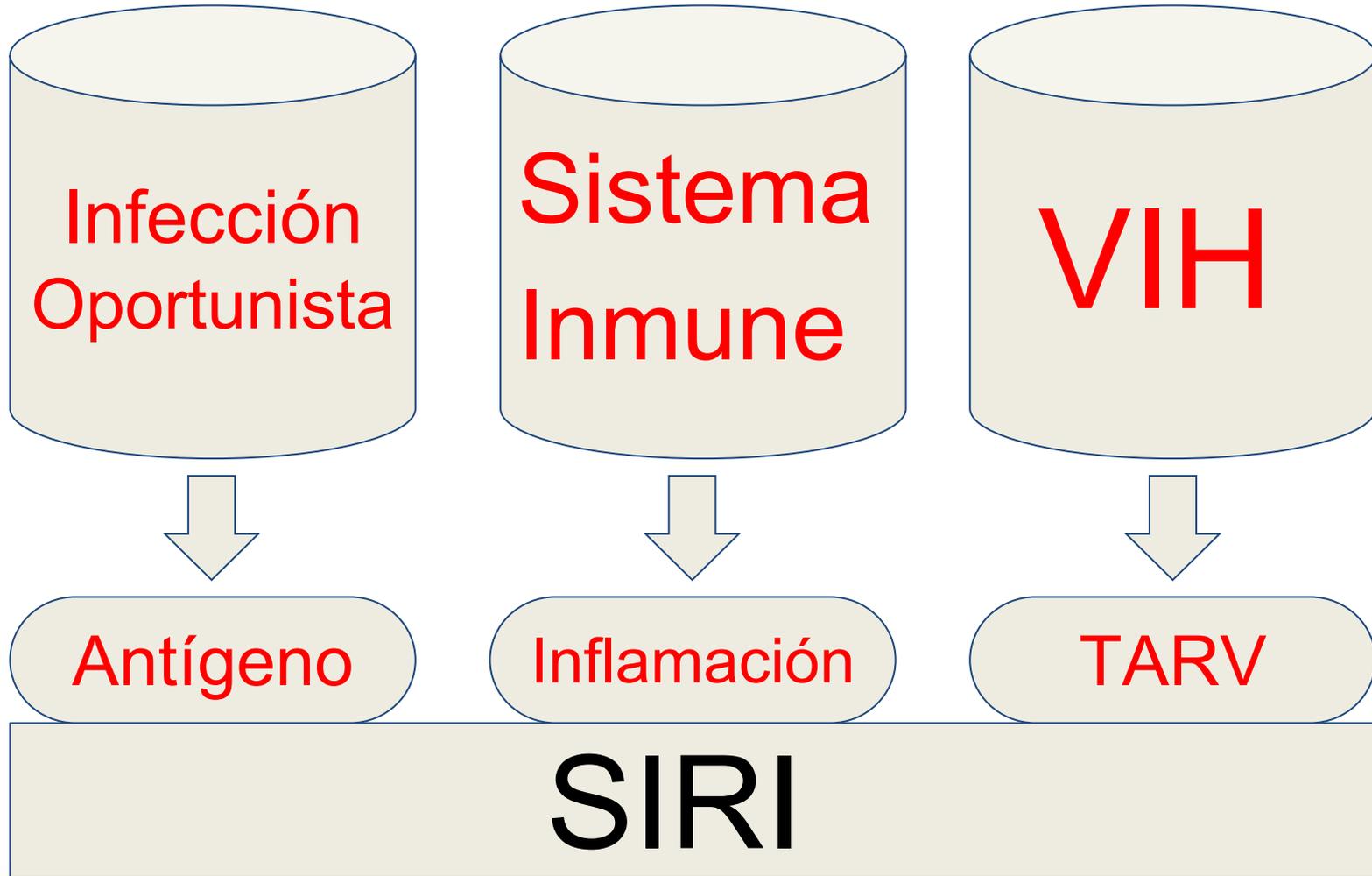
Clínica Inespecífica



Paraclínica inespecífica (¿Biomarcadores?)

Reyes-Corchoa, A. A., Bouza-Jiménez, Y. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2010; 28(2): 110-121.

INTRODUCCIÓN



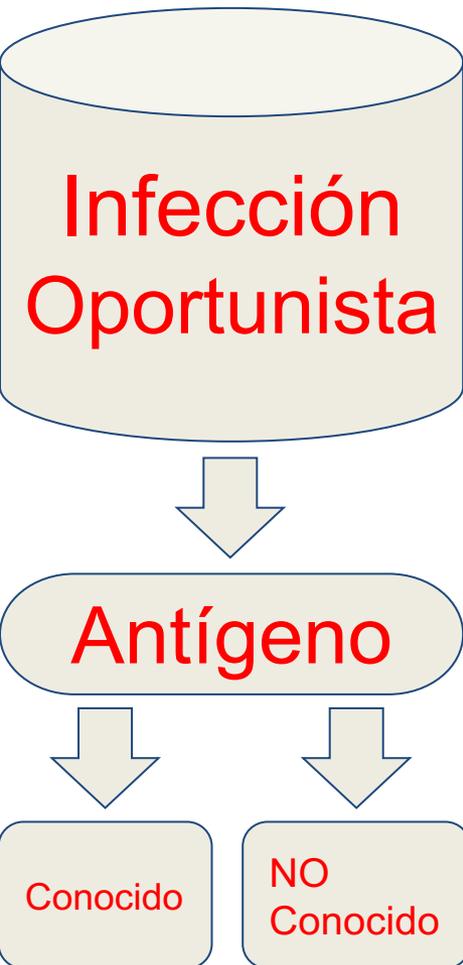
Introducción

El SIRI relacionado a VIH es el resultado de la interacción entre tres factores claves:

1. Un antígeno (generalmente proveniente de una IO)
2. Sistema inmune
3. La depresión inmunológica generada por el virus de VIH con la respectiva reconstitución inmune a consecuencia de la TARV

El sistema inmune en reconstrucción, con el aumento de linfocitos T CD4+ y la caída de la CV de VIH, presenta una respuesta desregulada frente a los antígenos presentes por la infección oportunista (IO)

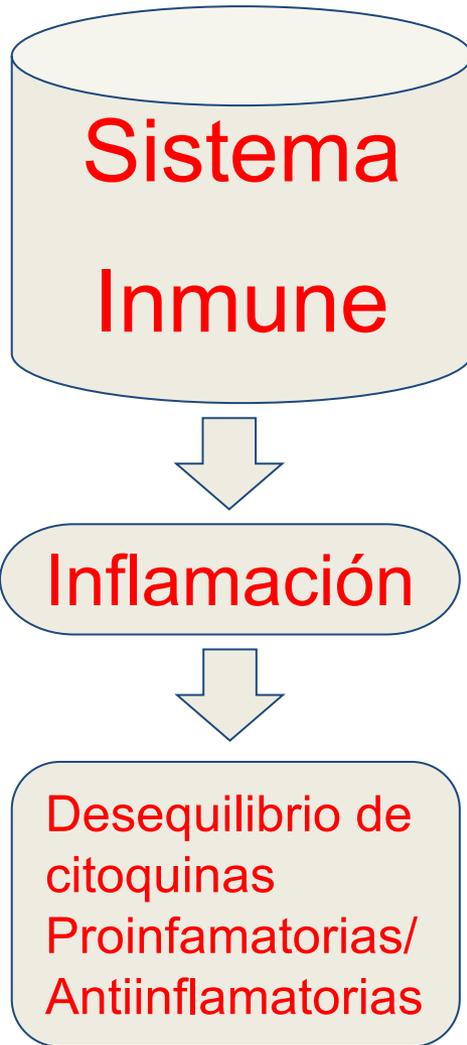
Definición de SIRS:



Definición NO unificada

- El SIRS es la condición clínica resultante de una **RESPUESTA INMUNE DESPROPORCIONADA** contra:
 1. Patógenos (generalmente oportunistas) diagnosticados (SIRS Paradójico)
 2. Patógenos latentes (SIRS Desenmascarado)
- SIRS también puede presentarse en huéspedes inmunocomprometidos por causas diferente del VIH
- Se ha descrito también en inmunocompetentes

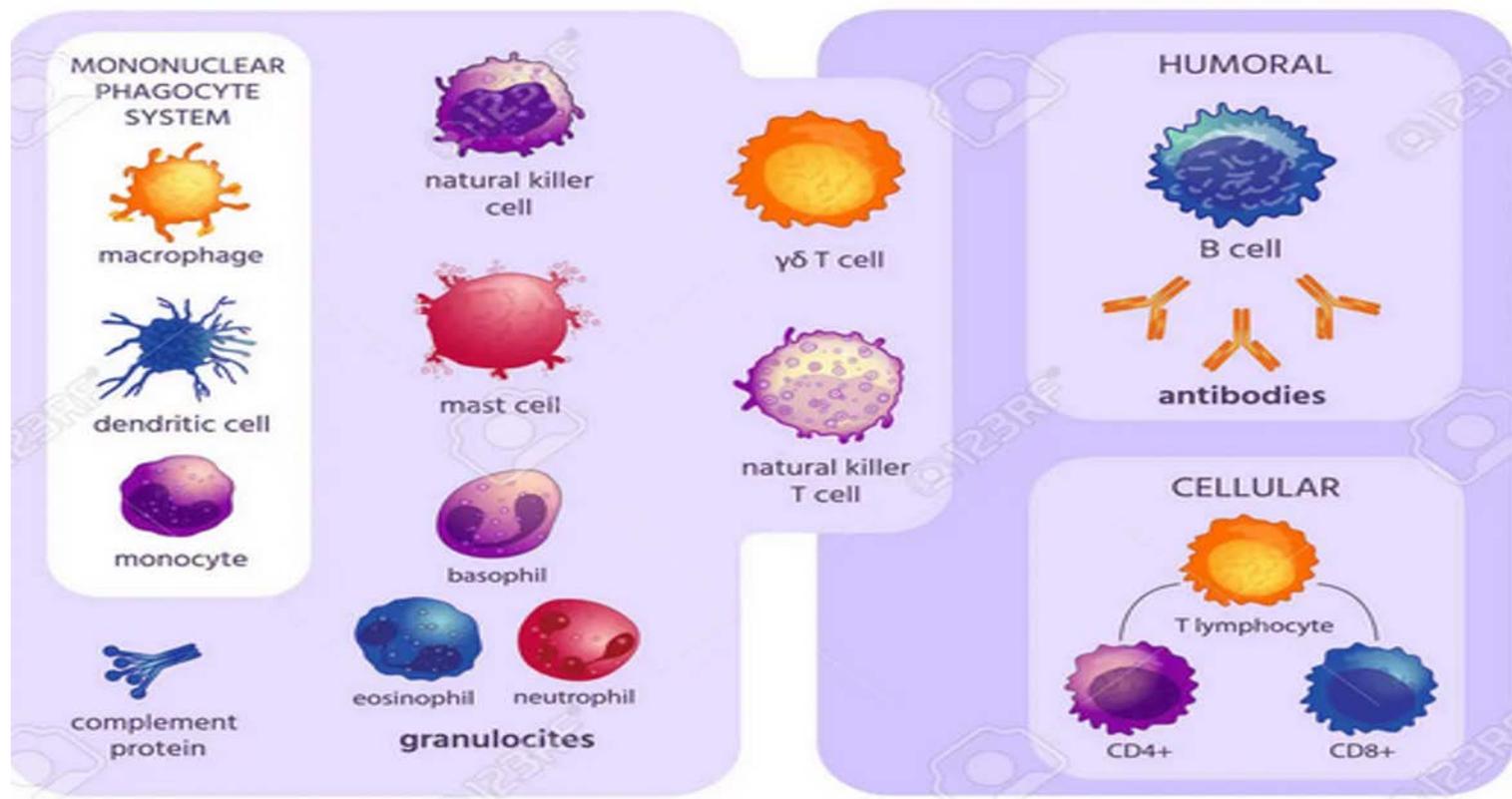
FISIOPATOLOGÍA



TARV

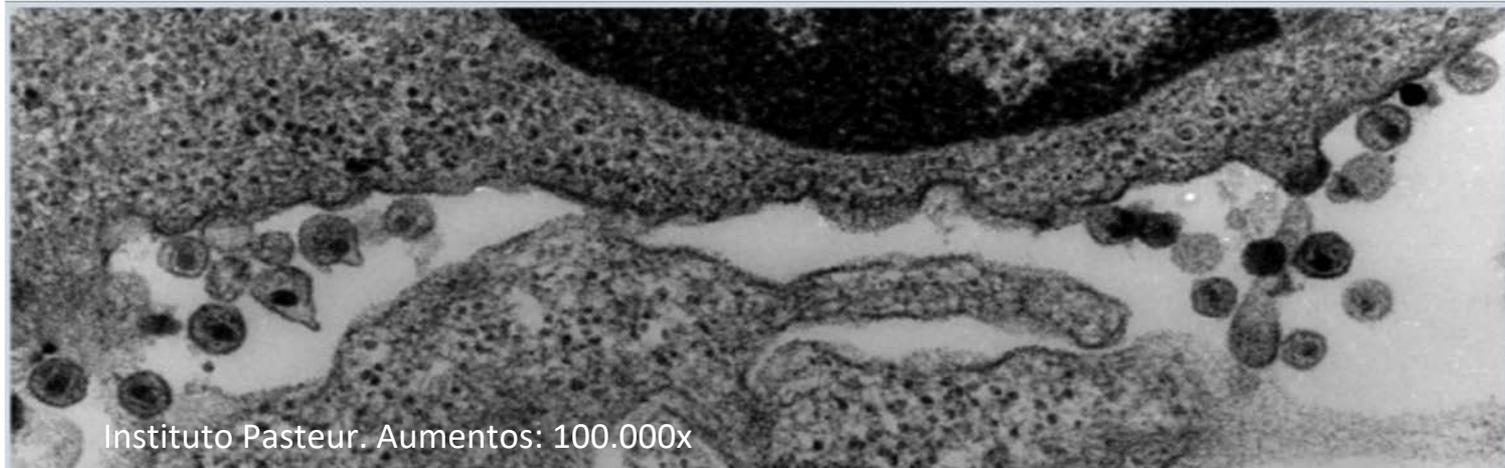
- Caída de la carga viral (90% aproximadamente) en 1-2 semanas
- Aumento de LTCD4+
- **DESEQUILIBRIO** entre las citoquinas PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS que se produce con el inicio del TARV.
- Ya sea en un sistema inmune inmaduro (niños) o durante una reconstitución inmune (Paciente VIH que inicia TARV) existe “defecto” en el proceso de inhibición de la respuesta
- Esto genera que las citoquinas proinflamatorias (principalmente IL-1, IL.6 y TNF) respecto de las antiinflamatorias (Principalmente IL-10 y TGF)

Sistema Inmune



Th1	IFN- γ	Macrophages	Macrophage activation
Th2	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation
Th17	IL-17 IL-22	Neutrophils	Neutrophil recruitment and activation

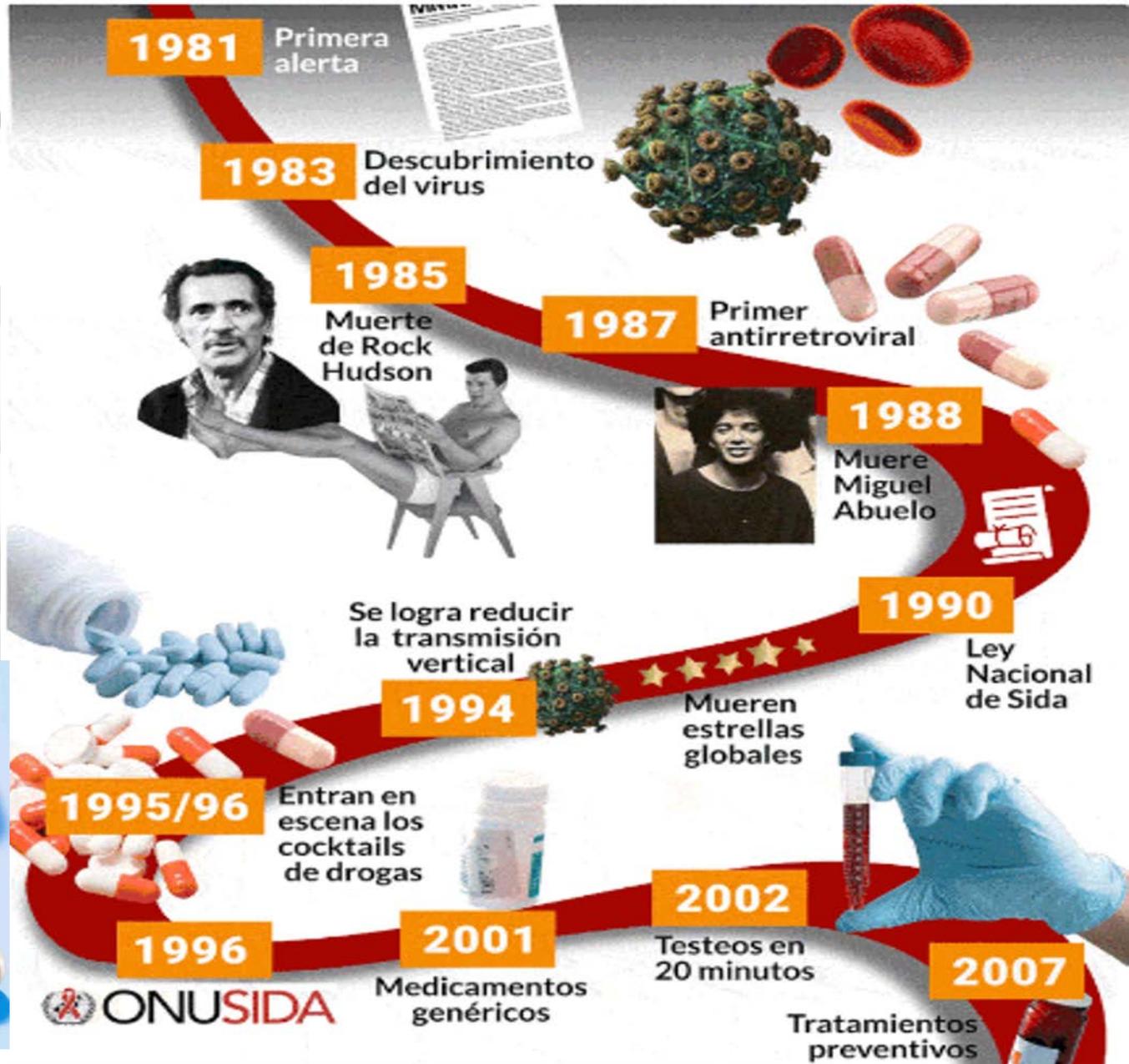
FACTORES DE RIESGO



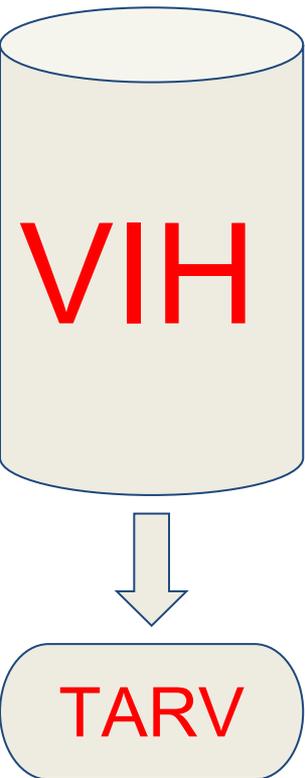
TARV



 Antirretrovirales



Infobae. (2019, marzo 9). La historia del VIH en una línea de tiempo: 18 hitos que marcaron la evolución de la enfermedad. Recuperado de <https://www.infobae.com/salud/2019/03/09/la-historia-del-vih-en-una-linea-de-tiempo-18-hitos-que-marcaron-la-evolucion-de-la-enfermedad/>



Se asocia a mayor riesgo de SIRI:

1. Comenzar el TARV a una edad más temprana o en pacientes masculinos.
2. Recuento de células T CD4+ inferior a 100 células por microlitro en el momento de iniciar el TARV.
3. Un aumento acelerado en el recuento de CD4+ después del TARV.
4. La rápida supresión viral del ARN del VIH dentro de los noventa días posteriores a la TARV
5. La infección oportunista latente preexistente con una **alta carga antigénica** aumenta el riesgo y la gravedad del SIRI.
6. Iniciar TARV dentro de un intervalo de tiempo corto (30 días) después de completar el tratamiento para la infección oportunista.

Reyes-Corchoa, A. A., Bouza-Jiménez, Y. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2010; 28(2): 110-121

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas varían en función del microorganismo patógeno y el huésped
- Suelen aparecer de 2 a 12 semanas de iniciado el TARV
- Son generalmente de carácter leve y autolimitado, existen formas graves que puede conllevar la muerte del paciente.
- Entre las complicaciones graves más frecuentes está el síndrome del distrés respiratorio.
- En general consisten en un agravamiento paradójico del estado clínico y lesiones, acompañadas de fiebre.
- Las lesiones pueden ser nuevas, como en las infecciones oportunistas subclínicas, agravarse si ya estaban presentes, o recaer si estaban aparentemente curadas
- Pueden ser localizadas o diseminadas

Manifestaciones clínicas

Tuberculosis

- Pacientes VIH - con tto Anti-TB, tienen baja probabilidad de presentar clínica de SIRS
- Pacientes VIH+ sin TARV tienen probabilidad media de presentar clínica de SIRS
- Pacientes VIH+ bajo TARV tienen alta probabilidad de presentar clínica de SIRS.
- TB Pulmonar: tos, trabajo respiratorio, distrés respiratorio. La RxTx puede mostrar nuevos infiltrados o lesiones cavitarias, o un nuevo derrame pleural.
- Tuberculosis extrapulmonar menos frecuente: linfadenopatía dolorosa, lesiones cutáneas y compromiso SNC, tuberculomas
- Generalmente con fiebre

MAC

- Principalmente linfadenopatía sintomática, tanto periféricas como intraabdominales, fiebre y malestar general

Cryptococcus neoformans

- Aparición o empeoramiento de la sintomatología neurológica
- Episodios recurrentes post inicio de TARV
- Persistencia de cultivo positivo en la segunda semana del tratamiento antimicótico sistémico
- Los estudios imagenológicos, pueden mostrar ciptococomas

Citomegalovirus	<ul style="list-style-type: none"> ● Las alteraciones más frecuentes se observan en las diferentes estructuras del globo ocular (retinitis, uveítis, vitritis), ya sea por una infección latente o una reactivación
Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	<ul style="list-style-type: none"> ● Suelen presentar déficits neurológicos subagudos, que incluyen confusiones, síntomas visuales como visión doble, ceguera o ataxia de la marcha. ● Se han descrito el comienzo o el empeoramiento de déficits neurológicos poco tiempo después de iniciado el TARV
Virus Hepatitis B y C	<ul style="list-style-type: none"> ● VHB: episodios de hepatitis vírica aguda en individuos coinfectados luego de 5 a 12 semanas de iniciado el tratamiento con TARV ● VHC: se han publicado casos de individuos coinfectados que se desarrollaron manifestaciones clínicas de hepatitis aguda poco después de incorporado el TARV
Sarcoma de Kaposi	<ul style="list-style-type: none"> ● Empeoramiento de las lesiones cutáneas y mucosas ● Formas menos frecuentes y fatales con extensa afectación pulmonar y ganglionar

Criterios Diagnósticos

1. El paciente debe ser VIH positivo.
2. El paciente debe recibir TARV con una disminución en el nivel de ARN del VIH desde el inicio o un aumento en las células CD4+ desde el inicio o ambos.
3. Los síntomas clínicos deben ser compatibles con un proceso inflamatorio.
4. Curso clínico no consistente con:
 - Evolución esperada de la OI previamente diagnosticada.
 - Evolución esperada de la OI recién diagnosticada.
 - Toxicidad de fármacos o efectos secundarios

Biomarcadores

- Algunas investigaciones que cuantificaron marcadores pre TARV, durante el evento inflamatorio y tiempo después; objetivaron que **IL-6, IL-8, CD14, TNF**, se encontraban elevadas durante el evento de SIRI
- Se han observado **exosomas** circulantes en pacientes VIH bajo TARV transportadores de proteínas implicadas en la activación del sistema inmune al modular las células mieloides y efecto redox.
- Moléculas reguladoras de SI como **PD-1, sTIM-3** se encuentran elevadas en el estado inflamatorio
- bajas concentraciones de citoquinas de perfil Th2 como **IL-4 y IL-10**

Los avances en la identificación de Biomarcadores clínicos e imagenológicos permitiría potencialmente un diagnóstico oportuno, mejor respuesta terapéutica y finalmente conduciría a reducir la morbilidad y mortalidad

Tratamiento

- **Tratamiento de apoyo:** hidratación, corrección de trastornos electrolíticos y optimización del estado nutricional
- **Control de los síntomas**
 - Los síntomas leves de SIRI, como fiebre y dolor, se pueden controlar con **paracetamol** o con el uso de **AINES**.
 - Cuando hay insuficiencia respiratoria y enfermedad del SNC, hay beneficio del uso de corticoides
 - Prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día por 5 a 10 días
 - SIRI del SNC grave resistente a los corticoides, se pueden utilizar agentes biológicos como los **antagonistas del TNF-alfa**.
 - Los pacientes con SIRI-CMV pueden beneficiarse de la administración de **corticoides intraoculares**
- **Tratamiento específico para la IO subyacente**

Tratamiento

Qué hacer con la TARV?

- **Se recomienda enfáticamente continuar con la TARV**
 - Excepto si hay evidencia de toxicidad grave
 - SIRI con compromiso del SNC: debe prestar especial atención a las infecciones oportunistas que afectan al SNC, la TARV puede retrasarse o suspenderse dado que el SIRI-SNC es potencialmente fatal.

❖ **SIRI-TB:**

El tratamiento temprano, inmediato e integrado de la TB y VIH mejoró la supervivencia de los pacientes a pesar de aumentar el riesgo de desarrollo de SIRI asociado a la TB; independientemente del recuento de CD4+.

Prevención

1. Detección de infecciones latente
 - Detección de TB con prueba de PPD/prueba de interferón-gamma
 - Detección de antígeno de *Cryptococcus* en suero
2. Los pacientes que tienen un alto riesgo de tener SRI grave, ej. infección conocida por *Pneumocystis jirovecii* o Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* se puede comenzar con corticoides empíricamente antes o durante el inicio de la TARV para minimizar el riesgo y la gravedad del SRI.

PENSAR EN SIRI, PREVENIR Y HACER DIAGNÓSTICO PRECOZ

Pronóstico

La mayoría de los casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune son leves y autolimitados. Sin embargo, el SIRI grave con compromiso pulmonar o del SNC puede conducir potencialmente a la muerte o a un deterioro permanente

Conclusiones y Aprendizajes

- Del 25% a 30% de los pacientes con VIH que inician TARV presentan SIRI
- 45% de estos pacientes que además tienen una IO presentan SIRI
- Difícil diagnóstico dado clínica y PC inespecíficas
- Abordar sospecha diagnóstica desde 3 pilares: IO, Inmunidad, CV de VIH
- Mayor riesgo de SIRI en presencia de una IO, bajos CD4+ y rápida caída de la CV
- TRES PALABRAS CLAVES DEL SIRI

1. PRESENCIA DE INFECCIÓN OPORTUNISTA (Antígeno)

2. DESEQUILIBRIO PROINFLAMATORIO/ANTIINFLAMATORIO (INMUNIDAD)

3. NECESIDAD DE INICIAR TARV CON LA CONSECUENTE ↓CV y ↑LTCD4+

- Si bien la presencia de IO, recuento de CD4+ y CV son FR para SIRI, la carga antigénica es un factor de gravedad del SIRI. Pensar en IO diseminada o pacientes con IR grave y afectación del SNC



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.