



**Universidad De Oriente
Vicerrectorado Académico
Centro De Estudios De Postgrado Núcleo Bolívar
Coordinación De Postgrado De Medicina Interna**

**SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI) EN
PACIENTES
VIH-SIDA QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE
ALTA EFICACIA (TARVAE). CONSULTA DE INMUNOLOGÍA
E INFECTOLOGÍA DE LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA,
HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”.
CIUDAD BOLÍVAR. AGO - DIC 2008**

Tutor:

Dr. Mario Rivera

Autor:

Dr. Luis Borges

**Trabajo Especial de Investigación.
Requisito Parcial para obtener el
Grado de especialista en Medicina
Interna**

Ciudad Bolívar, Febrero 2010



**Universidad De Oriente
Vicerrectorado Académico
Centro De Estudios De Postgrado Núcleo Bolívar
Coordinación De Postgrado De Medicina Interna**



**SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI) EN PACIENTES
VIH-SIDA QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA
EFICACIA (TARVAE). CONSULTA DE INMUNOLOGÍA
E INFECTOLOGÍA DE LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA,
HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”.
CIUDAD BOLÍVAR. AGO - DIC 2008**

Dr. LUIS BORGES

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO
PARCIAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

Ciudad Bolívar, Febrero



DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso, por hacer posible una meta más en mi vida.

A mi Madre Maura Josefina , por su lucha intensa para sacarme adelante, apoyo, amor y confianza. Este triunfo te pertenece, Mamá te amo. Gracias.

A mis familiares y amigos quienes siempre supieron darme apoyo incondicional, sólo con la convicción de verme triunfar. A ellos en especial este logro.

A mis pacientes VIH, por ser motivo de inspiración de esta investigación, que este logro les SRI con el objeto de mitigar un poco el dolor de padecer esta enfermedad.

Luis Borges



AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron conmigo para la realización de este trabajo, y a todos los pacientes que de forma generosa accedieron a participar y contribuyeron para el progreso de la ciencia.

Al Dr. **Mario Rivera** por su asesoramiento en la elaboración de este estudio.

Al instructor y guía de la materia, quien dio la motivación para la realización de la investigación encausado en marco técnico.

A todos, mi agradecimiento más sincero.



INDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO	iv
INDICE	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE GRAFICOS.....	x
RESUMEN.....	xi
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I.....	4
EL PROBLEMA	4
1.1 Planteamiento y Formulación del Problema.	4
1.2 Justificación.....	6
1.3 Objetivos de la Investigación.	7
1.3.1 Objetivo General:	7
1.3.2 Objetivos Específicos:.....	8
1.4 Sistema de Variables	9
1.5 Operacionalización de Variables.....	9
CAPITULO II	10
MARCO TEORICO.	10
2.1. Antecedentes de la Investigación.	10
2.2. Bases Teóricas y Definición de Términos	12
2.2.1. Criterios propuestos para el diagnóstico de SRI en pacientes VIH en TARVAE. (5).....	13
2.2.2 Inmunopatogenia.....	14
2.2.3. Cuadro clínico	15
2.2.4 Manifestaciones cutáneas.....	17
2.2.5 Formas de Presentación del SRI.	22



2.3 Inmunopatología del Síndrome de Reconstitución Inmune	24
2.4 Tratamiento del Síndrome de Reconstitución Inmune.....	25
2.5 Definición operativa de los términos	28
CAPITULO III.....	30
MARCO METODOLÓGICO.....	30
3.1 Tipo y Diseño de Investigación	30
3.2. Población y Muestra.....	30
3.3. Criterios de inclusión	30
3.4. Técnica y Procesamiento para la Recolección de Datos.....	31
3.4.1 Instrumento de Recolección de la Información	31
3.4.2 Validez y Confiabilidad.	31
3.5 Técnica de Análisis de los Datos	32
CAPITULO IV	33
PRESENTACIÓN DE DATOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	33
4.1 Presentación de los Resultados	33
4.2. Análisis de los Resultados.....	33
Tabla N° 1	34
Grafico 1	35
Tabla N° 2	36
Grafico 2	37
Tabla N° 3	38
Grafico 3	39
Tabla N° 4	40
Grafico 4	41
Tabla N° 5	42
Grafico 5	43
Tabla N° 6	44
Grafico 6	45



Tabla N° 7	46
4.3 Descripción de resultados	47
4.4 Discusión de la Investigación.....	48
CAPÍTULO V.....	52
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	52
5.1 Conclusiones.	52
5.2 Recomendaciones.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	55
ANEXO	63



ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de pacientes con VIH-SIDA por rango de edad y sexo, que presentaron SRI luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	34
Tabla 2. Valores de CD4+ Inicial en Pacientes VIH-SIDA que presentaron SRI luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	36
Tabla 3. Correlación de los niveles de CD4+ Inicial y la Aparición del SRI en Pacientes VIH-SIDA según Sexo, luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	38
Tabla 4. Distribución del Tiempo Promedio de Aparición del Síndrome De Reconstitución Inmune (S.R.I.), en pacientes VIH-SIDA luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	40
Tabla 5. Esquema Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) en Pacientes con manifestación del Síndrome de Reconstitución Inmune VIH-SIDA, luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	42
Tabla 6. Distribución de las Entidades Clínicas Asociadas según Valores Promedio de CD4+ luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	44
Tabla 7. Esquema Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) según Entidades Clínicas Asociadas en Pacientes con Manifestación del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI), en la Unidad de	46



Inmunología, Sede Regional MPPS, Hospital “Julio Criollo Rivas”.
Ciudad Bolívar. Ago. – Dic. 2008.....



ÍNDICE DE GRAFICOS

	Pág.
Grafico 1. Distribución de pacientes con VIH-SIDA por rango de edad y sexo, que presentaron SRI luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	35
Grafico 2. Valores de CD4+ Inicial en Pacientes VIH-SIDA que presentaron SRI luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	37
Grafico 3. Correlación de los niveles de CD4+ Inicial y la Aparición del SRI en Pacientes VIH-SIDA según Sexo, luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	39
Grafico 4. Distribución del Tiempo Promedio de Aparición del Síndrome De Reconstitución Inmune (S.R.I.), en pacientes VIH-SIDA luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	41
Grafico 5. Esquema Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) en Pacientes con manifestación del Síndrome de Reconstitución Inmune VIH-SIDA, luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	43
Grafico 6. Distribución de las Entidades Clínicas Asociadas según Valores Promedio de CD4+ luego de iniciar TARVAE atendidos en la Unidad de Inmunología, Sede Regional Mpps, Hospital “Julio Criollo Rivas”. Ciudad Bolívar. Ago – Dic 2008.....	45



Universidad De Oriente
Vicerrectorado Académico
Centro De Estudios De Postgrado Núcleo Bolívar
Coordinación De Postgrado De Medicina Interna

Autor:

Dr. Luis Borges

Tutor:

Dr. Mario Rivera

RESUMEN

La infección por VIH no tratada, induce replicación viral continua, daño progresivo del sistema inmunológico; finalmente aparición de infecciones oportunistas y/o tumores y muerte. Desde el año 1995, con el advenimiento de la TARVAE, la sobrevivencia de las personas VIH/SIDA ha mejorado en forma dramática en la relación de mantener carga viral indetectable con incremento de la cuenta de linfocitos CD4+. Las drogas antiretrovirales, como la mayoría de los medicamentos pueden generar reacciones adversas y dentro de ellas, el SRI. Objetivos: identificar el SRI y su expresión clínica en los pacientes que acudieron a la Consulta Inmunológica e Infectología Clínica en la Unidad de Inmunología Clínica Sede Operativa del Programa VIH/SIDA del Estado Bolívar y que iniciaron TARVAE en el lapso Agosto–Diciembre, 2008. Metodología: Investigación no experimental, retrospectiva, corte transversal, selectivo descriptiva. Universo constituido por todos los pacientes con diagnóstico VIH/SIDA en el lapso en estudio. Muestra objeto de análisis fue de 18 pacientes entre 28–50 años; 44% femenino, 56% masculino a los cuales se les determinó nivel de linfocitos CD4+ antes de inicio de la TARVAE y posteriormente entre 2 a 16 semanas. Se identificó la expresión clínica del SRI. Conclusión resultados: todos los pacientes tratados aumentaron los niveles de CD4+, 72,3% entre las semanas 3–10 posterior a su inicio. Pacientes con cuentas promedio de 44/mm³ a 273/mm³; de 134/mm³ a 285/mm³ y de 188/mm³ a 331/mm³, lo cual se corresponde con ascensos por encima del nivel basal de 6, 2 y 2 veces respectivamente. Las principales entidades clínicas identificadas fueron: Herpes Zoster 56%; TBC 12%; Herpes genital 11%; Verruga genital 6% y Criptococosis 6%. Tanto contra el virus como efectivos en activar la respuesta inmunológica; la estructura de la terapia antiretroviral fue 77,8% (14 pacientes) recibieron 2 potentes esquemas catalogados como de preferencia en la actualidad para el manejo de pacientes con VIH/SIDA, el otro 22,2% recibieron combinaciones variadas de medicamentos antirretrovirales preferidos y alternativos. A nivel mundial desde 1995, disponer de la TARVAE, ha cambiado la historia natural de la enfermedad; como se demuestra con importante disminución de eventos oportunistas y de la mortalidad, sin embargo, la alta eficacia de los medicamentos antiretrovirales pueden generar efectos adversos que en ocasiones ponen en peligro la vida de los pacientes, tal es el caso del SRI por lo cual debe tenerse presente toda vez que un paciente inicie TARVAE.

Palabras claves: Inmune, VIH, Células, TARVAE, Terapia.



INTRODUCCIÓN

La introducción progresiva de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) en grandes comunidades ha demostrado ser una intervención costo-efectiva que ha cambiado el pronóstico clínico de la infección por Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH) y mejorado la calidad de vida de estos pacientes al disminuir la mortalidad y la progresión a estadio SIDA, los costos de hospitalización y la transmisión del VIH.

Sin embargo; la recuperación del sistema inmune luego de la supresión de la replicación del VIH gracias al TARVAE está asociado con la ocurrencia de diferentes fenómenos inmunológicos conocido como Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI), Síndrome de Reconstitución Inmunológica Inflamatoria, o Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune, consecuencia de la restauración de la respuesta inmunológica antígeno específica, que se traduce en la expresión clínica de infecciones subclínicas preexistentes, el empeoramiento de enfermedades infecciosas oportunistas durante el tratamiento específico o la manifestación exuberante de patologías autoinmunitarias y de neoplasias al inicio de TARVAE (2).

Estudios recientes indican que la recuperación de los linfocitos TCD4+ (LTCD4+) es sostenida por 3-4 años en los individuos con infección HIV-1 avanzada que reciben la TARVAE. Después de un rápido aumento inicial en el conteo de LTCD4+ en el transcurso de los primeros 3-6 meses del TARVAE, en la mayoría de los pacientes ocurre una segunda fase de aumento más lento, sin embargo, se han observado variaciones individuales en esta respuesta. De hecho, el conteo de células LTCD4+ puede permanecer debajo del umbral crítico de 200 células/mm³ en 10%-20% de los individuos tratados. Varios factores se asocian a una reconstitución ineficaz de células LTCD4+, incluyendo edad avanzada, no supresión de la replicación viral, y la interrupción del tratamiento, generalmente cuanto más baja es



la cuenta de células LTCD4⁺ al inicio de la TARVAE, es mayor el tiempo que tarda el individuo en alcanzar los niveles de CD4⁺ deseados (3).

Identificado el retrovirus, la investigación se centró en el desarrollo de medicamentos que pudieran actuar sobre la transcriptasa reversa, enzima necesaria para transcribir el ARN del VIH a ADN. Poco a poco se fue dilucidando todo lo que conocemos hoy en día como VIH y la enfermedad, y en marzo de 1987 la FDA aprueba el primer fármaco antirretroviral: la Zidovudina o Azidotimidina. Desde 1996 se dispone de un tratamiento antirretroviral de gran actividad frente al VIH gracias a la incorporación de los Inhibidores de Proteasas, el TARVAE. Esta terapia ha cambiado la historia natural de la enfermedad, como lo demuestra la importante disminución de eventos oportunistas y de la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, precisamente esa eficacia que caracteriza a la TARVAE ha traído como consecuencia que la enfermedad retroviral siga un curso crónico con complicaciones graves o no, que puedan poner en peligro la vida, no directamente producidas por el VIH como el Síndrome de Reconstitución Inmune, los trastornos metabólicos, entre otros (1).

De allí la importancia de realizar este estudio, el cual tiene como objetivo general, Identificar el Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) en pacientes VIH-SIDA que inician Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) y que acudieron a una consulta de Inmunología e Infectología de la Unidad de Inmunología, sede regional del Programa VIH-SIDA del MPPS, Hospital “Julio Criollo Rivas” de Ciudad Bolívar entre 1996 y 2008.

El mismo está estructurado en capítulos, que fueron formulados de la siguiente manera: Capítulo I: El Problema: Planteamiento del Problema, los Objetivos de la Investigación y la Justificación. Capítulo II: El Marco Teórico: Antecedentes de la Investigación, Bases Teóricas, Definición de Términos Básicos, el Sistema de



Variables y la Operacionalización de las Variables. Capítulo III: El Marco Metodológico: Diseño de la Investigación, Población y Muestra, Técnica de Recolección de Datos, Técnica de Análisis de los Datos. Capítulo IV: Procesamiento y Análisis de los Datos. Presentación de los Resultados, Descripción de los Resultados, Análisis y Discusión de los Datos. Capítulo V: Conclusiones, Recomendaciones. Bibliografía



CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento y Formulación del Problema.

La principal característica de la enfermedad por VIH es la constante depleción de las células CD4+, llegando a un estado de inmunodeficiencia progresiva, desarrollo de enfermedades oportunistas y muerte. Pese al hecho que las células CD4+ funcionan a nivel patógeno-específico, un aspecto que muchas veces no es evaluable en la rutina clínica, existe una clara relación inversa entre el número de células CD4+ en sangre periférica y el riesgo de desarrollo de una infección oportunista (1,2).

En pacientes asintomáticos, el conteo celular CD4+ brinda un criterio mayor para el inicio de profilaxis primaria contra enfermedades como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, conocida hasta hace poco como *P. Carinii*, Tuberculosis (cuando el conteo CD4+ es menor de 200 céls/mL) o, infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (cuando el conteo CD4+ es menor de 50 céls/mL). (3,4)

De forma inversa, un aumento en el conteo celular CD4+ luego de supresión de la replicación del VIH por el tratamiento antirretroviral, se correlaciona con respuestas efectivas de la población celular T contra antígenos y mitógenos, generándose una adecuada protección contra infecciones oportunistas específicas, permitiendo la decisión de discontinuar la profilaxis primaria y secundaria en la práctica clínica. De esta forma, la carga viral de VIH y el conteo celular T CD4+, representan los marcadores biológicos más importantes para la evaluación de riesgo de SIDA, así como de la necesidad de TARVAE y/o profilaxis (2,4).

El SRI se puede presentar cuando un paciente:



- a) Ha sido tratado previamente por una infección oportunista que ya se había curado antes de recibir tratamiento antirretroviral.
- b) Inicia la terapia antirretroviral y se hace manifiesta una infección oportunista subclínica.
- c) Está bajo tratamiento para una infección oportunista y se agrava al iniciar la terapia antirretroviral (4).

Existen varios factores asociados con esta reconstitución celular alterada que incluyen: edad avanzada, replicación viral no suprimida e interrupción del tratamiento. En general, cuanto más bajo sea el nivel de linfocitos CD4⁺ al inicio de TARVAE, tomará mayor tiempo el alcance de los niveles deseados. Su incidencia aún no ha sido definida, pero puede estimarse entre 10% a 25% en los pacientes que reciben TARVAE.

El ataque al organismo infeccioso en presencia de un sistema inmune que muestre una respuesta adecuada trae como resultado un efecto inflamatorio, produciendo daño a las células y tejidos circundantes. Un ejemplo comparable es lo que ocurre con la meningitis en un paciente VIH-negativo; conforme la bacteria es depurada del organismo por el sistema inmune, esta respuesta inmunológica a menudo produce mayor daño que aquel que causó la bacteria inicialmente (5).

Algunas investigaciones sugieren que la recuperación de los linfocitos CD4⁺ puede nivelarse antes de alcanzar el rango fisiológico, particularmente en individuos que inician TARVAE cuando su conteo celular CD4⁺ es extremadamente bajo (<50 céls/mL). A la inversa, el inicio temprano de TARVAE no solamente puede preservar sino también restaurar rápidamente las células CD4⁺ “vírgenes” y de memoria, algo determinante en el grado y rango de la respuesta inmune adaptativa. Estas observaciones son importantes a ser consideradas cuando se hace consejería clínica al paciente que iniciará TARVAE ^(3,4).



Por todo lo antes expuesto cabe entonces plantearse, la siguiente interrogante:

¿Cual es la incidencia de del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) en pacientes VIH-SIDA que inician Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE)?

¿Cuáles son las características clínicas del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) en pacientes VIH-SIDA que inician Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE)

1.2 Justificación.

La Infección por VIH es la patología de mayor impacto a nivel mundial. Considerada como la pandemia del siglo. Según ONU/SIDA 39,5 millones de personas en todo el mundo vivían con el VIH a final de 2006; hubo 4,3 millones de nuevos casos, y 2,9 millones perdieron la vida como consecuencia del SIDA (6).

El SRI es una entidad clínica relativamente nueva, poco conocida en nuestro medio, en constante revisión y actualización, con sustrato fisiopatológico, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y formas de presentación particulares que pueden reconocerse si se toman en cuenta criterios precisos, predecir su aparición y ofrecerle al paciente un tratamiento adecuado y oportuno. Representa un problema al cual se le debe prestar atención ya que requiere un tratamiento adecuado y oportuno, que de no cumplirse pueden devenir en una alta morbilidad y en algunos puede sobrevenir la muerte (7).

El uso de TARVAE en países en desarrollo y la búsqueda de atención tardía por parte de pacientes con infección por VIH resultará, inevitablemente, en un amplio número de pacientes severamente inmunodeficientes recibiendo TARVAE. Por lo tanto, existirán muchos pacientes en riesgo de desarrollar SRI, (8).



Aunque en algunos pacientes el SRI puede ser de corta duración o causar problemas clínicos menores, otros pueden resultar en morbilidad significativa y algunas veces en la muerte. El SRI de naturaleza infecciosa que afecta el SNC es de particular preocupación debido a que puede resultar en discapacidad neurológica permanente o muerte; de manera que deberían diseñarse estrategias preventivas de desarrollo de SRI, lo cual implicaría establecer claramente los posibles factores de riesgo. Así, pueden excluirse las infecciones subclínicas por patógenos oportunistas, o se pueden tomar medidas para reducir la carga patogénica en pacientes con una infección oportunista determinada.

Sin embargo, los beneficios potenciales de retrasar TARVAE para prevenir SRI en pacientes recibiendo tratamiento para una infección oportunista, debería de sobre valorarse por el riesgo de desarrollar otra infección oportunista si se retrasa el tratamiento antirretroviral. Este punto importante y controversial debería en estudios clínicos prospectivos.

1.3 Objetivos de la Investigación.

1.3.1 Objetivo General:

Identificar el Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) y las entidades clínicas presentes en pacientes VIH-SIDA que inician Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE), que acudieron a la consulta de Inmunología e Infectología de la Unidad de Inmunología, sede Regional del Programa VIH-SIDA del MPPS, Hospital “Julio Criollo Rivas” de Ciudad Bolívar, Agosto – Diciembre 2008.



1.3.2 Objetivos Específicos:

- Distribuir según edad y sexo los pacientes VIH-SIDA con clínicas del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI).
- Determinar los valores de CD4+ inicial en pacientes VIH-SIDA que recibieron terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE).
- Correlacionar los valores de CD4+ al inicio de la TARVAE y con la aparición del SRI en pacientes VIH-SIDA.
- Establecer el tiempo medio de aparición del Síndrome de Reconstitución Inmune (S.R.I) en pacientes VIH-SIDA que reciben Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE).
- Identificar los diversos Esquemas de la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) en pacientes con manifestación del Síndrome de Reconstitución Inmune VIH-SIDA.
- Identificar entidades clínicas asociadas al SRI en pacientes VIH-SIDA que reciben TARVAE.
- Determinar el Esquema Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) según entidades clínicas asociadas en pacientes con manifestación del Síndrome de Reconstitución Inmune VIH-SIDA



1.4 Sistema de Variables

Variable Independiente: Tratamiento Antirretroviral.

Variable Dependiente: Pacientes con VIH/SIDA.

1.5 Operacionalización de Variables

Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) y describir las características clínicas del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) en pacientes VIH-SIDA que inician Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE).

VARIABLES	DIMENSION	INDICADOR
Tratamiento Antirretroviral	Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI), que pueden ser análogos de nucleósidos (INTI) o no análogos de nucleósidos (INNTI) e inhibidores de la proteasa (IP).	1. Categoría inmunológica inicial de los pacientes en el momento del diagnóstico VIH, considerando el porcentaje de linfocitos T CD4+ . 2. Categoría inmunológica para el momento del diagnóstico VIH en los pacientes pediátricos. 3. Carga viral VIH para el momento del diagnóstico
Paciente con VIH/SIDA.	Sintomático infectado con VIH y con características de infección que definen al SIDA	- Pérdida de peso - Infección oportunista - Hemopatía linfoproliferativa - Encefalopatía - Afecciones malignas



CAPITULO II

MARCO TEORICO.

2.1. Antecedentes de la Investigación.

La distribución de los casos de VIH/SIDA en el mundo muestra marcadas diferencias regionales. África, que da cuenta sólo del 11% de la población mundial, tiene las dos terceras partes del total de casos de VIH/SIDA del mundo. Sólo en África Sub Sahariana, la región más golpeada por la epidemia, 25,4 millones de personas viven con VIH. En América Latina la epidemia ha seguido un curso progresivo estable, con un aumento en el número de casos de 1,5 millones el año 2002 a 1,7 millones el año 2004. (9)

El inicio de la TARVAE con una droga (monoterapia) en el año 1993 y, posteriormente, con 2 drogas (biterapia), produjeron una reducción transitoria en la mortalidad y es en el año 1999, cuando se comienzan a distribuir en el Sistema Público de Salud la TARVAE (terapias con 3 drogas) (10).

Cuando se decide iniciar el TARVAE los objetivos principales deben ser:

- a) Epidemiológicos.
- b) Disminuir la transmisión.
- c) Prolongar la vida.
- d) Mejorar la calidad de vida.
- e) Reducir al mínimo la replicación viral.
- f) Prevenir la emergencia de cepas virales resistentes.
- g) Inducir la reconstitución inmunológica.

- h) Mantener opciones terapéuticas con otros antirretrovirales para el futuro.



- i) Facilitar la adherencia al tratamiento.
- j) Prevenir la aparición de efectos adversos.

Sin embargo, el éxito del tratamiento antirretroviral a largo plazo se ve afectado por diversos factores, como la aparición de toxicidad, la falta de cumplimiento terapéutico, las diferencias en cuanto a eficacia de los diversos fármacos y la aparición de resistencia, lo cual lleva a fracaso terapéutico.

El SRI es una complicación potencial tras el inicio de la TARVAE en Pacientes infectados por VIH. (12). En la práctica clínica, el SRI lo encontramos fundamentalmente relacionado con infecciones por Micobacterias (*M. avium complex* y *M. Tuberculosis*) y por Herpes Virus (CMV y Zóster). También se ha descrito en relación con otras muchas infecciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Toxoplasmosis, Virus C y B de Hepatitis, *Pneumocystis jiroveci*, Lepra, Leishmaniasis, Criptococo, molluscum, *Bartonella hensellae*; además de asociación con tumores (Sarcoma de Kaposi) e incluso con patologías de otras etiologías: Sarcoidosis, Tirotoxicosis, Tiroiditis autoinmune, Foliculitis eosinófila, y enfermedad de Castelman (12).



2.2. Bases Teóricas y Definición de Términos

Definición

La Organización Mundial de la Salud define el SRI como un grupo de signos y síntomas que resultan de la capacidad de presentar una respuesta inmune a antígenos y organismos infecciosos asociados con la recuperación inmune, y en el “Glosario de Términos Relacionados con VIH/SIDA del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EUA”, como una reacción inflamatoria que puede ocurrir cuando el sistema inmune de una persona mejora al iniciar el tratamiento anti-VIH y experimenta una elevación en el conteo de linfocitos T CD4+ (13,14).

La instalación del SRI se caracteriza por un empeoramiento paradójico de los parámetros clínicos y de laboratorio a pesar del desarrollo “favorable” de los marcadores fundamentales y de la infección por VIH. En el paciente afectado, usualmente el conteo celular CD4+ es menor de 50 células/ml cuando se inicia TARVAE y posteriormente aumenta más de 2-4 veces durante los 12 meses luego de iniciado el tratamiento, con una disminución significativa de la carga viral de VIH >2 logs en copias/ml. Sin embargo, la experiencia inicial reportada luego del inicio de monoterapia con AZT sugiere que podrían ser suficientes pequeñas interrupciones de la replicación del VIH para la ocurrencia de SRI, en respuesta a la presencia de antígenos particulares (15,16).

Diagnóstico

En la actualidad, no hay consenso sobre los criterios de diagnóstico de SRI, pero se han sugerido criterios basados en los hallazgos de los estudios publicados, estableciéndose que para diagnosticar SRI, se requiere de dos criterios mayores o de dos menores y un mayor (15).



2.2.1. Criterios propuestos para el diagnóstico de SRI en pacientes VIH en TARVAE. (5)

Criterios Mayores

A. Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en pacientes que responden a TARVAE:

- Enfermedad localizada (ganglios linfáticos, hígado, bazo).
- Reacción inflamatoria exagerada.
- Fiebre severa, sin causa establecida.
- Lesiones dolorosas.
- Respuesta inflamatoria atípica en tejidos afectados.
- Granulomas, supuración, necrosis.
- Infiltrado celular inflamatorio linfocítico perivascular.
- Progresión de disfunción orgánica o extensión de lesiones pre-existentes luego de definición de mejoría clínica post tratamiento germen-específico antes de inicio de TARVAE y, exclusión de toxicidad al tratamiento y nuevos diagnósticos
- Desarrollo o exacerbación de lesiones que ocupan espacio en cerebro post tratamiento para Criptococosis o Toxoplasmosis cerebral.
- Neumonitis progresiva o desarrollo de neumonía organizada post tratamiento para TB pulmonar o Neumonía por Pneumocistis.
- Diagnóstico reciente o exacerbación de uveítis/vitreítis post resolución de retinitis por CMV.
- Fiebre y citopenia post tratamiento para MAC diseminado.



- Extensión de lesiones de Sarcoma de Kaposi y resolución subsiguiente o regresión parcial sin inicio de radioterapia, quimioterapia sistémica o terapia intralesional.

B. Disminución de los niveles plasmáticos de VIH-RNA $>1 \log^{10}$ copias/ml.

Criterios Menores

- Aumento de conteo celular CD4+ post TARVAE
- Aumento de la respuesta inmune específica para un patógeno relevante (ejm: respuesta del tipo de hipersensibilidad retardada para antígenos micobacterianos).
- Resolución espontánea de enfermedad sin terapia antimicrobiana específica o quimioterapia tumoral sin continuación de TARVAE.

2.2.2 Inmunopatogenia

La inmunopatogenia es desconocida, sin embargo se observa con más frecuencia cuando los conteos de CD4+ antes del inicio de la terapia antirretroviral son bajos ($< 50 \text{ cel/mm}^3$), y cuando la recuperación en la cifra de los mismos y la disminución en los niveles de la carga viral son rápidas.

La elevación inicial de los linfocitos CD4+ refleja predominantemente una redistribución de las células de memoria (CD4+45RO-positivos) en el tejido linfoide, que va seguida de una restauración más gradual de células primitivas (CD4+45RA-positivas), producidas en el timo (17,18).



La IL6 se encuentra elevada en el SRI, y el antígeno CD30 soluble está incrementado cuando el SRI está relacionado con Citomegalovirus; se considera también que la reacción es desencadenada por la presencia de antígenos residuales de infecciones oportunistas preexistentes o activas, o bien por una producción elevada de los mismos durante la destrucción masiva de los microorganismos presentes. Otra hipótesis es que hay una producción elevada de citocinas proinflamatorias o una alteración en su regulación. También está relacionado con una recuperación en capacidad de producir granulomas o en la respuesta inmune retardada. Finalmente se han encontrado algunos tipos de HLA que se supone que regulan la expresión de las citocinas, o bien que predisponen de manera general a una recuperación rápida e intensa de la respuesta inmune (19, 20).

2.2.3. Cuadro clínico

Las manifestaciones aparecen de 2 a 12 semanas después del inicio de la terapia antirretroviral, aunque esto puede ocurrir hasta un año después, y su duración es de semanas a meses. La mayoría de los casos son leves y se resuelven espontáneamente, pero algunos son graves e inclusive pueden causar la muerte. En general, las manifestaciones consisten en un agravamiento paradójico del estado clínico y lesiones con una respuesta inflamatoria exagerada y agrandamiento de las mismas, generalmente 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, en cuyo caso puede haber daño orgánico severo (8).

Las manifestaciones varían considerablemente, dependiendo del agente infeccioso implicado, y de los órganos diana ó blanco. En los casos con afección sistémica con más frecuencia se relacionan con los siguientes microorganismos:



- *M. avium*. Las manifestaciones consisten en: fiebre, dolor abdominal, fatiga, pérdida de peso, linfadenopatía sintomática, nódulos subcutáneos, sudoración nocturna, diarrea, náuseas, vómito y erupciones cutáneas. Los sitios afectados más frecuentes son ganglios linfáticos, tanto periféricos como abdominales; aparato gastrointestinal e hígado, así como médula ósea (5).
- *M. tuberculosis*. El SRI se presenta hasta en el 12% de los pacientes que tienen coinfección con VIH y Tuberculosis. La manifestación más frecuente es un agrandamiento de los ganglios linfáticos (mediastínicos o periféricos), empeoramiento de las alteraciones radiográficas preexistentes, artritis y osteomielitis, afección del sistema nervioso central, acompañados casi invariablemente de fiebre; más adelante se mencionan los cambios cutáneos (21).
- *Citomegalovirus*. Las alteraciones más frecuentes se observan en las diferentes estructuras del globo ocular (retinitis, uveítis, vitreítis), también es frecuente afección del sistema nervioso central (p.e. ventriculoencefalitis) y se han informado casos con polirradiculoneuropatía ascendente y displasia de médula ósea (22).

Los síntomas y signos presentes cuando se presenta el SRI con daño en el sistema nervioso central son inespecíficos y pueden incluir: debilidad, palidez, alteraciones sensoriales, disnea, confusión, disartria, cefalea, ataxia, y alteraciones cognoscitivas en el habla y la marcha (16).

En la población pediátrica se presenta con la misma frecuencia que en los adultos, intervienen los mismos agentes patógenos, y en general tiene las mismas manifestaciones clínicas, incluyendo las causadas por *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii* y *M. simiae*, (23).



Poliomavirus BK (que puede causar daño orgánico múltiple) y el poliomavirus JC (causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva), producen daños graves e incluso la muerte cuando están relacionados con el SRI (24,25).

Infecciones micóticas asociadas con más frecuencia son las causadas por *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*; también hay casos aislados por *Pneumocystis jiroveci* e inclusive *Penicillium marnefei*. Al igual que con las Micobacterias, producen ataque al sistema nervioso central y las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Con *C. neoformans* se ven principalmente meningoencefalitis recurrentes y pueden aparecer sin historia previa de Criptococosis. Con *H. capsulatum* los síntomas son de tipo respiratorio, y en ambos hay un agravamiento del estado general (27).

Las alteraciones orales debidas a la infección por VIH/SIDA han disminuido hasta en un 30% gracias al advenimiento de la terapia altamente activa, pero diferentes autores consideran que el incremento observado en el número de infecciones por el Virus del Papiloma Humano, así como algunas enfermedades salivares, especialmente el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa, son manifestaciones del SRI (11).

2.2.4 Manifestaciones cutáneas

– Virus Herpes Simple 1 y 2

No hay un consenso respecto a la definición de caso de Herpes Simple relacionado con el SRI, aunque existen reportes de un incremento en la frecuencia de episodios, principalmente de localización anogenital, y algunos de ellos graves, después del inicio de la terapia antirretroviral. Ratman et al., lo definen como un evento del SRI sólo si hay una evidencia documentada de un incremento significativo



en la frecuencia y gravedad, o una respuesta pobre al tratamiento dentro de los seis meses después de iniciar la terapia antirretroviral altamente activa. La misma dificultad para identificar a los casos estrictamente relacionados con el SRI ha impedido establecer con precisión su incidencia y momento de inicio.

En general las lesiones pueden ser más extensas, erosivas y hemorrágicas, y acompañarse de fiebre. También suele haber resistencia al tratamiento para Herpes, la cual no se correlaciona con las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Ha sido reportada invasión del sistema nervioso central con encefalitis y mielopatía. En la histología se han encontrado células plasmáticas y eosinófilos, lo cual ha hecho suponer a algunos autores que la resistencia de las erupciones se deben a una restauración parcial de la respuesta inmune específica contra los virus herpes, que no es suficiente para eliminar el cuadro, y que resulta en un fenómeno de hipersensibilidad.

– **Herpes Zoster**

Las comunicaciones relacionadas con la incidencia de Herpes Zoster asociado con el SRI son contradictorias. Se considera que existe un incremento en el número de casos, independientemente del estado inmune de los pacientes o del estadio de la infección por VIH.

El momento de aparición de la infección puede ser de unas cuantas semanas hasta más de un año después de haber iniciado la terapia antirretroviral. Dos estudios encontraron una relación significativa entre el desarrollo de Herpes Zoster y una elevación en los niveles de linfocitos CD8+, sin embargo otros no han podido corroborarlo.



También se ha relacionado con una infección por VIH más avanzada y con conteos de linfocitos CD4+ basales más bajos. En la población pediátrica la relación se estableció además con una carencia de anticuerpos específicos para Varicela a pesar de haber tenido un cuadro previo de éste padecimiento, niveles bajos de linfocitos CD8+ y una recuperación en los niveles de carga viral del VIH y de linfocitos CD4+ más rápidos. Los cuadros clínicos no difieren a los que se presentan en personas sin VIH, pero hay casos aislados de afección del sistema nervioso central.

– **Sarcoma de Kaposi**

La incidencia de Sarcoma de Kaposi ha disminuido y muchos casos se resuelven parcial o totalmente de forma espontánea con el uso de la terapia antirretroviral, sin embargo se presentan algunos casos en el SRI. La incidencia es del 6,6% en pacientes con diagnóstico previo de Sarcoma de Kaposi.

Las manifestaciones consisten en inflamación o agrandamiento de lesiones preexistentes, aparición de lesiones nuevas, o el desarrollo de linfedema. La localización puede ser mucocutánea o visceral. Las lesiones viscerales pueden agravarse mientras que las de la piel mejoran y viceversa.

Los marcadores relacionados con la posibilidad de presentar SRI son los mismos que para las otras manifestaciones cutáneas. Diferentes autores consideran que la posibilidad de presentar SRI y Sarcoma de Kaposi está relacionada con una disminución en la carga viral del virus causante del sarcoma como consecuencia de una respuesta específica reforzada contra dicho virus.



El desarrollo de Sarcoma de Kaposi pulmonar puede conducir a la muerte por su gravedad, pero también puede deberse a que es confundido con otras enfermedades y el diagnóstico se retrasa y se detecta en la necropsia (27).

– **Molusco contagioso**

Las infecciones por Molusco contagioso son frecuentes en personas inmunocomprometidas. En los pacientes con VIH/SIDA desaparecen en cuanto mejora su estado inmune con el tratamiento antirretroviral. Sin embargo, algunos casos presentan agravamiento de las lesiones en el SRI, consistente en un número incrementado de lesiones, que también pueden ser inflamatorias, las mismas que tienden a desaparecer espontáneamente con el tiempo. Lo importante de un agravamiento de la infección por Molusco contagioso estriba en que pueden ser confundidas con Criptocosis, Histoplasmosis, Coccidioidomicosis e inclusive infecciones por *P. marnefei* (28).

– **Verrugas vulgares**

Se reconoce un aumento en la incidencia hasta de seis veces de verrugas orales en la era de la terapia antirretroviral altamente activa. Se ha asociado con una disminución en la carga del VIH de 1-log10, y se ha hipotetizado que es una consecuencia de la restauración de la inmunidad mediada por células, lo que resulta en una reacción inflamatoria dirigida contra una infección por Papilomavirus oral latente. También se ha descrito un proceso inflamatorio de las verrugas, que puede ser intenso, después del inicio de la terapia antirretroviral, aunque también se sabe que algunos pacientes presentan una resolución de lesiones preexistentes con los antirretrovirales (28)



– **Micobacterias**

Las lesiones causadas por Micobacterias asociadas al SRI son inespecíficas y consisten principalmente en el desarrollo de nódulos subcutáneos o inflamación de ganglios linfáticos, que suelen ulcerarse [7-10]. En niños aparece linfadenitis y abscesos en el lugar de la vacunación por BCG que habían recibido en edades tempranas, o en las áreas de revacunación (29).

– **Lepra**

En general no se ha observado un incremento de casos de Lepra en pacientes con infección por VIH/SIDA, y la distribución del espectro clínico de la enfermedad es igual que en pacientes sin VIH (30).

Se ha confundido con el SRI un agravamiento de la infección antes de iniciar la terapia antirretroviral (30).

Prácticamente todos los eventos de SRII asociados a lepra corresponden a casos tuberculoides o interpolares. Las manifestaciones semejan a una reacción de tipo 1 y consisten en placas eritematosas, edema, hipopigmentación, ulceración de las lesiones y parestesias (31).

– **Infecciones Micóticas**

Las lesiones en piel causadas por *H. capsulatum* y *C. neoformans* son similares y también son inespecíficas. Pueden presentarse erupciones papulares o pustulares, nódulos o abscesos subcutáneos que pueden ulcerarse, y lesiones necróticas. Si las reacciones son graves pueden conducir a la muerte. Hay casos con agravamiento



paradójico de infecciones por Candida, así como tiñas que presentan inflamación intensa (27).

– **Foliculitis eosinofílica**

Se presenta como pápulas foliculares recurrentes, pruriginosas, eritematosas o urticarianas en la cara y el área superior del cuerpo en pacientes con conteos de linfocitos CD4+ por debajo de 200/ μ L, con una media de 146/ μ L. Histológicamente se encuentran pápulo-pústulas foliculocéntricas con eosinófilos. Se considera que es causada por antígenos foliculares inocuos, tales como Malassezia, Demodex, Corynebacterium y Staphylococcus, que se hacen antigénicos en el contexto de una infección por VIH avanzada. (27)

Cuando se inicia la terapia antirretroviral, la foliculitis eosinofílica tiende a desaparecer si los niveles de linfocitos CD4+ se elevan por encima de los 250/ μ L, pero en algunos casos se agrava, lo que se ha correlacionado con una recuperación rápida de la respuesta inmune, ya que aparece en los primeros seis meses del inicio de la terapia antiviral. El tratamiento recomendado es con corticosteroides tópicos, permetrina, antihistamínicos, itraconazol, metronidazol, retinoides orales, indometacina y terapia con luz ultravioleta. También hay informes de casos aislados de asociación con Leishmaniasis, Sarcoidosis, reacciones a cuerpo extraño (tatuajes) y Lupus Eritematoso Sistémico (27).

2.2.5 Formas de Presentación del SRI.

Se han establecido dos formas de presentación de la SRI; la primera forma es “temprana” se presenta durante los tres primeros meses de TARVAE y parece resultar de una respuesta inmune contra patógenos oportunistas viables los cuales



están presentes a menudo como infección subclínica. Una excepción puede ser SRI por Virus Varicela Zóster, la cual se presenta en ocasiones, luego de un tiempo mayor a tres meses debido a que ésta infección se reactiva infrecuentemente (7).

La forma segunda es la “tardía” de SRI, se presenta después de un mes hasta años luego de iniciar TARVAE, y parece resultar de una respuesta inmune contra antígenos de patógenos oportunistas no viables. Ejemplos característicos lo constituyen la Linfadenitis Criptocócica y la uveítis asociada a CMV. Este tipo de enfermedad es caracterizada por aislamiento de patógenos viables y es probablemente el resultado de un defecto inmune que no ha sido suficientemente corregido por TARVAE.

SRI en los países en vías de desarrollo han tenido su evolución gracias a las acciones de agencias como Médicos Sin Fronteras (MSF) y el Fondo Global para la Lucha contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria, se ha introducido TARVAE en los países en desarrollo. En un reporte disponible del programa de MSF, 743 pacientes con conteo celular CD4+ <200 céls/mL con conteo promedio de 48 céls/mL, hubieron muchos pacientes en riesgo de desarrollo de SRI de etiología infecciosa. Durante un tiempo de observación de 1.7 a 6.9 meses; 8.2% de los pacientes fallecieron, de ellos, 42.6% murieron durante los primeros 30 días de TARVAE. Mientras esto puede reflejar infecciones oportunistas intercurrentes que empeoran la inmunodeficiencia subyacente, los hallazgos de otro estudio sugieren que podrían relacionarse a SRI. (28)

En un estudio prospectivo en Tailandia, 60 pacientes tratados por meningitis criptocócica iniciaron TARVAE con conteos celulares CD4+ entre 0 y 147 céls/mL. En 14 pacientes (23%) ocurrieron infecciones oportunistas. Esto se observó entre 4 a 32 (promedio 16) semanas post inicio de TARVAE y estuvo asociado a aumento del conteo CD4+. Hubo dos muertes y las enfermedades asociadas fueron infecciones por



Mycobacterium tuberculosis, MAC, Criptococosis, Toxoplasmosis, Varicela Zóster y Herpes Simple (29).

2.3 Inmunopatología del Síndrome de Reconstitución Inmune

La inmunopatología frente a diferentes patógenos posee diferentes mecanismos. El SRI micobacteriano o fúngico pareciera ser el resultado de una respuesta de hipersensibilidad tardía mientras que el SRI asociada con virus, tales como los Herpes virus y virus JC, pareciera resultar de una respuesta mediada por células T CD8. La asociación de SRI, por Micobacterias y Virus Herpes, con el polimorfismo de genes que codifican diferentes citoquinas, proveen una evidencia de los diferentes tipos de respuesta inmune. El efecto a largo plazo de estos mecanismos inmunopatológicos todavía no está claro. (11)

El aumento de IL-6 biodisponible en plasma de pacientes con retinitis por CMV, permanece por lo menos 4 años, lo que explicaría parcialmente, la elevación de los niveles de IL-6 en pacientes con historia anterior de SRI. EL SRI micobacteriano puede también elevar el nivel plasmático de IL-6, pero su efecto es transitorio.

Las consecuencias inmunológicas y metabólicas de la producción elevada de IL-6 merecen atención posterior dado a que pueden contribuir a la persistente activación inmune en pacientes con replicación de VIH controlada por TARVAE o, a la patogénesis de diabetes tipo 2, la cual es cada vez más reconocida como una complicación a largo plazo de algunos esquemas TARVAE.



2.4 Tratamiento del Síndrome de Reconstitución Inmune

De la misma forma en que en muchos casos es difícil definir un caso de SRI, y debido a que las manifestaciones del mismo pueden ser muy variadas, las opciones de tratamiento son múltiples. Sin embargo, 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 SRI 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 días (3).

En algunos casos ha sido necesario suspender temporalmente la terapia antirretroviral cuando no hay mejoría o cuando hay síntomas neurológicos, aunque ésta medida conlleva riesgos al retrasar la recuperación del sistema inmune. Sin embargo, la medida puede ser útil, ya que se ha observado que disminuye la gravedad de la respuesta inflamatoria. Por fortuna la mayoría de los casos tienden a mejorar sin necesidad de suspender los antirretrovirales. El tratamiento de las infecciones oportunistas puede requerir adecuación en forma empírica, o basada en estudios de sensibilidad; por lo general se recomienda mantenerlo hasta que desaparecen los síntomas del SRI.

Además de la prednisona, se ha empleado metilprednisolona (40 mg/12 horas por vía intravenosa hasta por 5 a 12 semanas), o antiinflamatorios no esteroideos si la gravedad del SRI lo amerita (6).



La reconstitución inmune puede darse en dos situaciones diferentes, dependiendo si TARVAE fue iniciado en un paciente tratado por una infección oportunista ya instalada o, en un paciente clínicamente estable con o sin indicación de profilaxis primaria.

Para pacientes con infección activa y tratamiento antimicrobiano para *P.jirovecii* (PCP) o *Mycobacterium tuberculosis*, por ejemplo, algunos clínicos escogen diferir TARVAE durante tres semanas para evitar el elevado número de cápsulas, toxicidad acumulada y posible desarrollo de SRI. Si éste ocurre, el diagnóstico diferencial incluye falla a TARVAE, manifestación de una nueva infección oportunista, enmascaramiento de una en curso previamente no diagnosticada o, manifestación de una infección diagnosticada en un lugar previamente no reconocido. (1)

Aunque la discontinuación de TARVAE debe considerarse, la mayoría de clínicos prefiere continuar si el conteo CD4 es menor de 100 céls/mL o, si el SRI se manifiesta meses después de haber iniciado TARVAE. No existen guías claras a cerca de cuándo sería el mejor momento para suspender TARVAE.

Basados en reportes anecdóticos, TARVAE es discontinuado con exactitud si la respuesta inflamatoria es considerada amenazante para la vida, si la respuesta al uso de esteroides es pobre o, si los patógenos implicados no son controlables por tratamiento antimicrobiano específico (como ocurre en el desarrollo de SRI en respuesta a Parvovirus B19 o poliomavirus JC, o si la toxicidad de TARVAE fue el principal diagnóstico diferencial (como en el caso de hepatitis) (14)

Se puede observar un aumento en los niveles de transaminasas luego de iniciado el tratamiento anti-retroviral hasta en 1% al 5% de pacientes en asociación con coinfección con Hepatitis B o C (18).



Un estudio reciente de 915 eventos adversos que ocurrieron en 755 pacientes que recibían TARVAE identificó hepatotoxicidad severa en 26 (3.4%) de ellos (incidencia = 4.2 eventos adversos por cada 100 personas-año), siendo uno de los factores de riesgo la presencia de Hepatitis viral crónica (incluyendo HBV y HCV y confirmado el diagnóstico por estudio histológico). La incidencia de insuficiencia hepática fue de 1.1% y estuvo asociada a conteos bajos de CD4 (promedio: 94 céls/mL, en comparación a 19 pacientes sin insuficiencia hepática con conteo promedio de 260 céls/mL), lo que sugiere un rol importante del SRI. (23).

La hepatotoxicidad está asociada a esquemas de TARVAE que contienen Nevirapina, Efavirenz, Didanosina, Zalcitabina, Ritonavir o Saquinavir. Sin embargo la discontinuación de TARVAE puede asociarse con un rebote de la replicación de VHB en pacientes con coinfección VHB-VIH quienes reciben esquemas basados en Lamivudina o Tenofovir. En estos casos podría considerarse continuar con monoterapia para HBV con uno de estos dos agentes. Por otro lado, es bueno considerar que en cerca del 10% de pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con esquemas que contienen Lamivudina, puede verse replicación viral persistente de VHB (emergencia de VHB resistente a 3TC). (24, 26).

La enfermedad por reconstitución es interesante debido a que uno trata de mejorar el sistema inmune sin la intención de hacerlo rápidamente de forma que se genere daño tisular en áreas donde existan infecciones subclínicas. En algunas de estas situaciones puede adicionarse corticosteroides. Por ejemplo, los esteroides han sido usados en la enfermedad por CMV, en infecciones por *Mycobacterium avium* intracelular y en pacientes que tuvieron reactivación de tuberculosis (6).

El uso de esteroides representa una medida de doble efecto, pero muy importante en el manejo de SRI. La terapia sistémica con esteroides es considerada cuando el daño inflamatorio afecta severamente la función del órgano o sitio afectado (ejemplo: hígado, cerebro, pulmones, ojos). En el caso de Leucoencefalopatía



multifocal progresiva por poliomavirus JC, luego del uso de esteroides, se ha reportado una mejoría transitoria que luego evolucionó hacia letalidad. Este curso desfavorable puede ser resultado de varios factores, incluyendo el estadio avanzado de la enfermedad, la incapacidad del paciente para estructurar una respuesta inmune completa, el mismo uso de esteroides que podría alterar los mecanismos efectores inmunológicos, además de la falta de agentes antivirales específicos para JC. Sin embargo, el uso adecuado de esteroides y posterior reconstitución inmune al continuar TARVAE permanece siendo una única opción. (1,8,16)

En el manejo del SRI se plantea la pregunta si es que fue desencadenado por una infección activa o por antígenos persistentes. Si se sospecha de infección activa, debe garantizarse tratamiento antimicrobiano o su modificación, si el paciente ya se encuentra recibiendo. Por otro lado, la reconstitución de la reacción inmune para antígenos persistentes de microorganismos que ya no se replican, puede hacer innecesaria la terapia antimicrobiana y de hecho, adicionar toxicidad. En la práctica clínica puede ser imposible diferenciar estas entidades y, la terapia antimicrobiana puede administrarse aún cuando no se haya demostrado una infección subyacente o cuando el diagnóstico diferencial incluya falla al tratamiento antimicrobiano. (19)

2.5 Definición operativa de los términos

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

TARVAE: Terapia antirretroviral de alta eficacia

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SRI: Síndrome de reconstitución inmunológica

AZT: Zidovudina -Azidotimidina

EBV: Virus de Epstein-Barr

CMV: Citomegalovirus

3TC: Lamivudina



VHB: Virus de la Hepatitis B



CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo y Diseño de Investigación

Esta investigación se realizó entre Agosto y Diciembre de 2008, con la finalidad de determinar Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) y las entidades clínicas presentes en pacientes VIH-SIDA que iniciaron Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE), que acudieron a la consulta de Inmunología e Infectología de la Unidad de Inmunología, sede regional del Programa VIH-SIDA del MPPS, Hospital “Julio Criollo Rivas” de Ciudad Bolívar, la investigación fue de tipo no experimental, retrospectiva, tipo corte transversal, descriptiva.

3.2. Población y Muestra.

La población del estudio fueron todos los pacientes mayores de 25 años de edad con VIH positivo que cumplen tratamiento antirretroviral en la Unidad de Inmunología e Infectología desde el año 1996 al 2008, la muestra estuvo constituida por 18 pacientes (10 hombres y 8 mujeres) después de corroborar TARVAE en las historia clínicas.

3.3. Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes diagnosticados VIH positivos por ELISA y Western Blott, que iniciaron TARVAE con un conteo de CD4+ menor a 200 células/mm³ y que en el transcurso de 8 semanas promedio presentaron una clínica compatible con SRI. Los criterios de inclusión (Baylor College of Medicine) (64) fueron:



- Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA.
- Inicio de terapia antirretroviral con elevación de CD4+ y disminución de la carga viral.
- Síntomas consistentes con infección o condición inflamatoria (autoinmune) posterior a la terapia antirretroviral.
- No debía ser explicada por una nueva infección adquirida, curso de una enfermedad previamente reconocida o por efectos colaterales de la terapia.

3.4. Técnica y Procesamiento para la Recolección de Datos

La recopilación de los datos objeto de estudio, se hizo a través un protocolo diseñado por el investigador, el cual permitió obtener la información necesaria para estudiar las variables requeridas tales como: edad, sexo, tipo de terapia antirretroviral, conteo de CD4+ previo al inicio del tratamiento, conteo de CD4+ al presentarse el SRI, forma clínica de presentación del SRI, tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición del SRI.

3.4.1 Instrumento de Recolección de la Información

Para la recolección de la información requerida se diseñó un protocolo elaborado por el investigador, el cual permitió la agrupación y recolección de los datos y agilización de la tabulación de los mismos (Apéndice 1).

3.4.2 Validez y Confiabilidad.

La validez del instrumento aplicado por el investigador fue validado por el tutor académico utilizando como técnica el criterio de juicio de experto (Especialista en



Infectología y Microbiología), y a través de este juicio, se determinó la consistencia, organización, tabulación, pertinencia y redacción del mismo.

3.5 Técnica de Análisis de los Datos

Una vez obtenida la información del protocolo de recolección de datos, la técnica utilizada para la verificación estadística de los resultados, se transfirió a la base de datos del Analizador Estadístico SPSS, Versión 9.0 en ambiente Windows, los resultados alcanzados se expresan en cuadros y gráficos según variables, los resultados se presentaron en frecuencia, porcentaje y promedios.



CAPITULO IV

PRESENTACIÓN DE DATOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Presentación de los Resultados

Los resultados obtenidos tienen origen a partir de la información recopilada por el investigador en un protocolo de información estructurado para su manejo particular, cuya finalidad fue la obtención de los datos bien sea de la fuente primaria (paciente) o de la historia clínica del paciente que contiene toda la información desde el comienzo de la patología, hasta los momentos actuales de la investigación. La información se complementó en forma estadísticos agrupando los datos de los pacientes tratados, que luego permitiesen manejar la información en forma ordenada y alcanzar los objetivos específicos del estudio.

4.2. Análisis de los Resultados

Los datos que se obtuvieron de la investigación, fueron analizados aplicando procedimientos y/o métodos relativos a la estadística descriptiva, esto tomando en cuenta las características del estudio, los objetivos de la investigación y los datos de cada paciente; en tal sentido, la información fue presentada en tablas de frecuencias y porcentajes para cada aspecto investigado. Los resultados obtenidos originaron datos de carácter cuantitativo que condujeron a un análisis cualitativo de los mismos.



Tabla N° 1

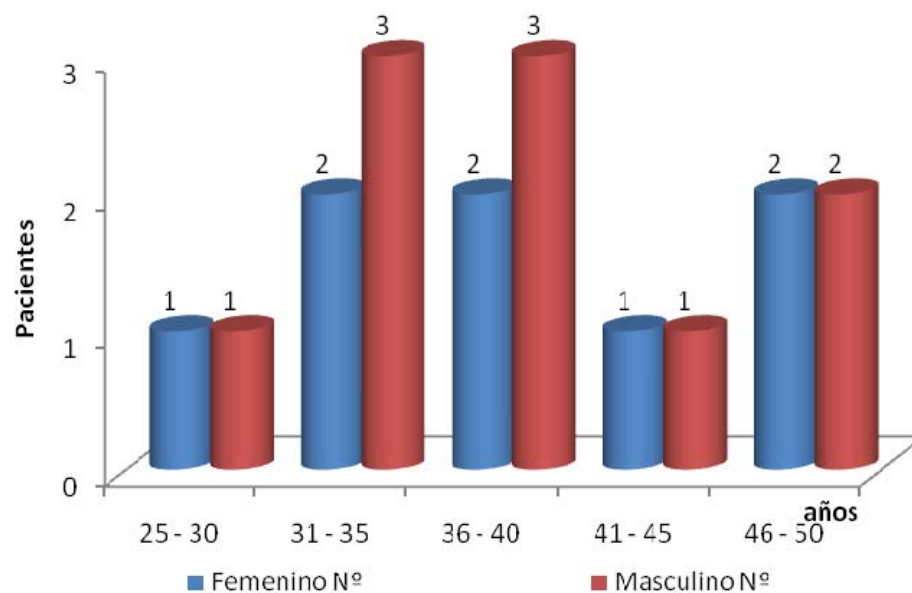
**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VIH-SIDA POR RANGO DE EDAD
Y SEXO, QUE PRESENTARON SRI LUEGO DE INICIAR TARVAE
ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL
MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”.
CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008**

Rango de Edad	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
25 - 30	1	6,0	1	6,0	2	11,0
31 - 35	2	11,0	3	17,0	5	28,0
36 - 40	2	11,0	3	17,0	5	28,0
41 - 45	1	6,0	1	6,0	2	11,0
46 - 50	2	11,0	2	11,0	4	22,0
Total	8	44,0	10	56,0	18	100

Fuente: Protocolo del Investigador e Historia Clica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”

**Grafico 1**

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON VIH-SIDA POR RANGO DE EDAD Y SEXO, QUE PRESENTARON SRI LUEGO DE INICIAR TARVAE ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008



Fuente: Tabla N° 1.



Tabla N° 2

**VALORES DE CD4⁺ INICIAL EN PACIENTES VIH-SIDA QUE
PRESENTARON SRI LUEGO DE INICIAR TARVAE ATENDIDOS
EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS,
HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”.
CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008**

Fuente

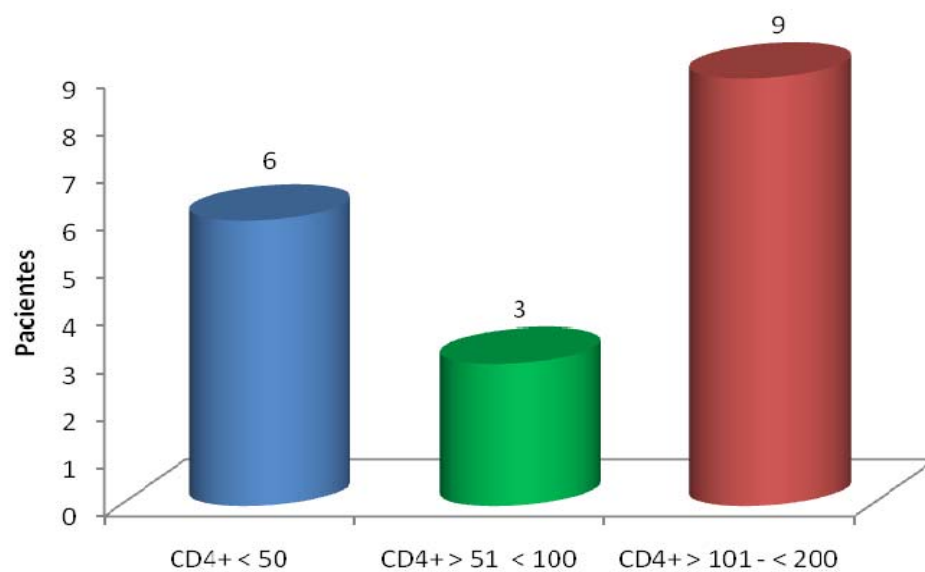
Valores de CD4⁺ Inicio (Células/mm³)	N° de Pacientes	Porcentaje (%)
CD4+ ≤ 50	6	33,0
CD4+ ≥ 51 ≤ 100	3	17,0
CD4+ ≥ 101 - ≤ 200	9	50,0

del Investigador e Historia Clínica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”



Grafico 2

**VALORES DE CD4⁺ INICIAL EN PACIENTES VIH-SIDA QUE
PRESENTARON SRI LUEGO DE INICIAR TARVAE ATENDIDOS
EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS,
HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”.
CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008**



Fuente: Tabla N° 2



Tabla N° 3

CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE CD4⁺ INICIAL Y LA APARICIÓN DEL SRI EN PACIENTES VIH-SIDA SEGÚN SEXO. QUE RECIBIERON TARVAE EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR. AGO - DIC 2008

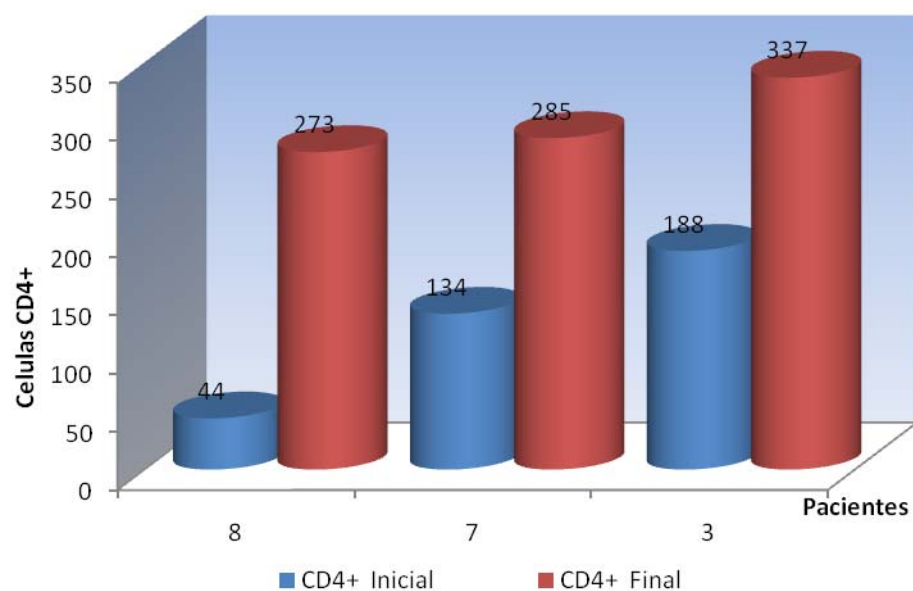
N° de Paciente por Sexo		CD4 ⁺ Inicial	CD4 ⁺ Final	Incremento de células CD4 ⁺
Fem.	2	44	273	6 veces
Masc.	6			
Fem	5	134	285	2 veces
Masc.	2			
Fem	1	188	337	2 veces
Masc.	2			

Fuente: Protocolo del Investigador e Historia Clínica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”



Grafico 3

CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE CD4+ INICIAL Y LA APARICIÓN DEL SRI EN PACIENTES VIH-SIDA SEGÚN SEXO. QUE RECIBIERON TARVAE EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR. AGO - DIC 2008



Fuente: Tabla N° 3



Tabla N° 4

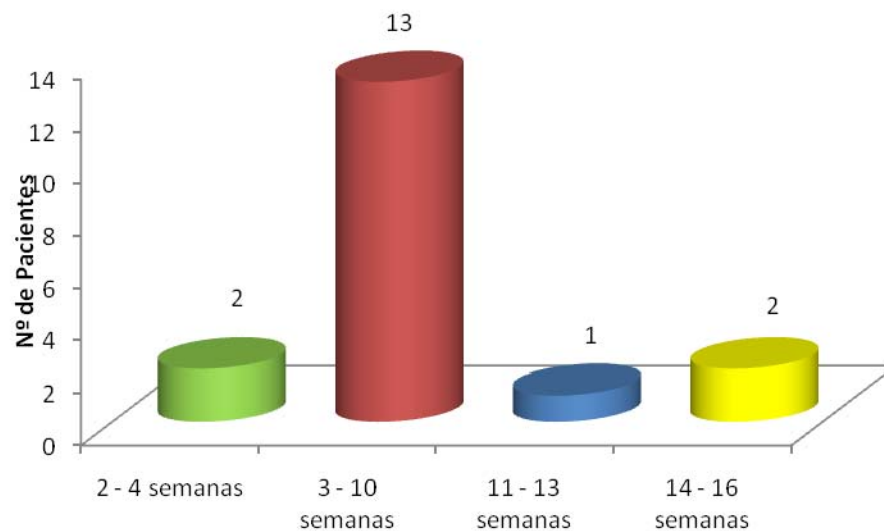
TIEMPO PROMEDIO DE APARICIÓN DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (S.R.I.) EN PACIENTES VIH-SIDA QUE RECIBIERON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA (TARVAE), ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008

Tiempo medio de aparición del Síndrome de Reconstitución Inmune (S.R.I.)	Nº de Pacientes	Porcentaje (%)
2 - 4 semanas	2	11,1
3 - 10 semanas	13	72,2
11 - 13 semanas	1	5,6
14 - 16 semanas	2	11,1
TOTAL	18	100,0

Fuente: Protocolo del Investigador e Historia Clica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”

**Grafico 4**

TIEMPO PROMEDIO DE APARICIÓN DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (S.R.I.) EN PACIENTES VIH-SIDA QUE RECIBIERON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA (TARVAE), ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008



Fuente: Tabla N° 4



Tabla N° 5

ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA (TARVAE) EN PACIENTES CON MANIFESTACIÓN DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE VIH-SIDA. UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR. AGO – DIC 2008

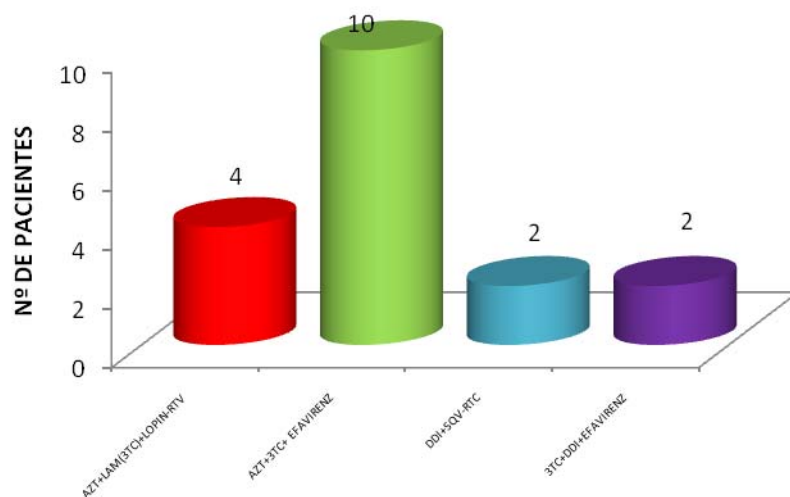
Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE)	N° de Pacientes	Porcentaje (%)
AZT+LAM(3TC)+LOPIN-RTV	4	22,2
AZT+3TC+ EFAVIRENZ	10	55,6
DDI+SQV-RTC	2	11,1
3TC+DDI+EFAVIRENZ	2	11,1
TOTAL	18	100,0

Fuente: Protocolo del Investigador e Historia Clica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”



Grafico 5

ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA (TARVAE) EN PACIENTES CON MANIFESTACIÓN DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE VIH-SIDA. UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR. AGO – DIC 2008



Fuente: Tabla Nº 5



Tabla N° 6

DISTRIBUCIÓN DE LAS ENTIDADES CLÍNICAS ASOCIADAS SEGÚN VALORES PROMEDIO DE LINFOCITOS CD4+ INICIAL, QUE PRESENTARON SRI LUEGO DE INICIAR TARVAE ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008

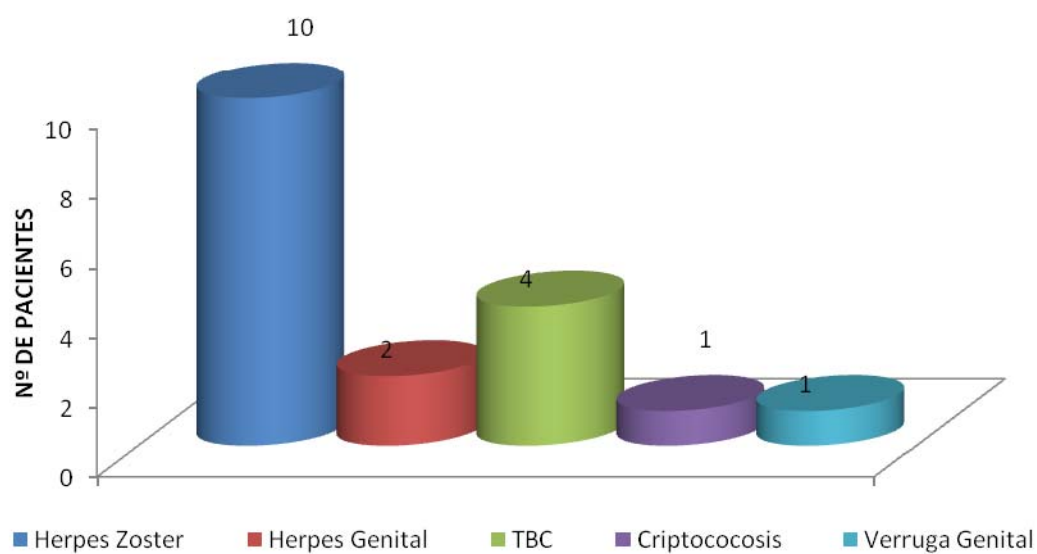
ENTIDADES CLÍNICAS ASOCIADAS	Valores promedio CD4+ INICIAL						Total	
	44		134		188			
	Fem	Masc.	Fem	Masc.	Fem	Masc.	Nº	%
Herpes Zoster	0	2	4	1	1	2	10	56,0
Herpes Genital	1	1	0	0	0	0	2	11,0
TBC	1	2	0	1	0	0	4	22,0
Criptococosis	0	1	0	0	0	0	1	6,0
Verruga Genital	0	0	1	0	0	0	1	6,0
Total	2	6	5	2	1	2	18	100

Fuente: Protocolo del Investigador e Historia Clica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”



Grafico 6

DISTRIBUCIÓN DE LAS ENTIDADES CLÍNICAS ASOCIADAS SEGÚN VALORES PROMEDIO DE LINFOCITOS CD4+ INICIAL, QUE PRESENTARON SRI LUEGO DE INICIAR TARVAE ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR.AGO – DIC 2008



Fuente: Tabla N° 6



Tabla N° 7

**ESQUEMA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA
(TARVAE) SEGÚN ENTIDADES CLÍNICAS ASOCIADAS EN PACIENTES
CON MANIFESTACIÓN DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN
INMUNE VIH-SIDA. UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, SEDE REGIONAL
MPPS, HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLÍVAR, AGO –
DIC 2008**

Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE)	Criptoc.	TBC	Herpes Zoster	Herpes Genital	Verruga Genital
AZT+LAM(3TC)+LOPIN-RTV	1	-	3	-	-
AZT+3TC+ EFAVIRENZ	-	3	5	2	1
DDI+SQV-RTC	-	1	-	1	-
3TC+DDI+EFAVIRENZ	-	-	2	-	-
TOTAL	1	4	10	2	1

Fuente: Protocolo del Investigador e Historia Clínica de Pacientes Con VIH/SIDA. Inmunología, Hospital “Julio Criollo Rivas”



4.3 Descripción de resultados

En el estudio realizado el análisis partió de 18 pacientes que presentan VIH/SIDA y se mantienen en control en la Unidad de Inmunología de Hospital “Julio Criollo Rivas”, 56% masculino y 44% femenino, grupos de edades predominantes: de 31-35 y 36-40 años (28% respectivamente), 22% pertenecen al grupo etario de 46-50 años, los grupos de 25-30 y 41-45 (11% respectivamente).

Con respecto a los valores iniciales de linfocitos CD4+ en los pacientes estudiados mostrados en la tabla N° 2, 33% para 6 pacientes que presentaron $CD4+ \leq 50$, 17% (3) pacientes con valores $CD4+ \geq 51 \leq 100$ y 50% (9) pacientes con células $CD4+ \geq 101 - \leq 200$.

Al comparar los resultados de CD4+ de la tabla N° 3 se encontró que posterior al tratamiento antirretroviral los valores se incrementaron en 8 pacientes con CD4+ inicial promedio de 44 (rango de $\leq 60 \text{ cel/mm}^3$) se incrementó a 273, 6 veces de los valores basales; 7 pacientes con CD4+ inicial promedio de 134 (rango $\geq 61 \leq 150 \text{ cel/mm}^3$) se incrementó a 285, un aumento 2 veces de la basal ; en 3 paciente con CD4+ inicial promedio de 188 (rango $\geq 151 \leq 200 \text{ cel/mm}^3$) este se incrementó a 337, aumento 2 veces por encima de los valores basales.

Se muestran los tiempos de aparición de las entidades clínicas del SRI en la tabla N° 4, quedó evidenciado que el 72,3% ocurrió entre la 3ra a la 10ma semana. Los síntomas comenzaron tras una media de 7 semanas (rango 2-16) del inicio del TARVAE, y se mantuvo en todos los pacientes.

En la tabla N° 5 se presenta la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE), aplicada con distintos combinaciones de fármacos, observándose como más utilizado el AZT+3TC+ EFAVIRENZ en 10 (55,6%) pacientes.



Las entidades asociadas al SRI observadas en la investigación encontradas en la tabla N° 6 fueron: 10 pacientes (56,0%) Herpes Zoster, 4 TBC (22%), 2 (11%) Herpes Genital, 1 (6%) Verruga Genital y 1 (6%) Criptococosis.

La tabla N° 7 muestra los resultados de las distintas TARVAE asociadas a la aparición de entidades clínicas donde quedó evidenciado que el esquema mas utilizado fue AZT+3TC+ EFAVIRENZ, las terapia empleada pueda dar paso a la aparición enfermedades oportunistas

4.4 Discusión de la Investigación

La investigación se realizó a 18 paciente con patología de VIH-SIDA, que acudieron a la consulta de Inmunología e Infectología de la Unidad de Inmunología, sede Regional del Programa VIH-SIDA del MPPS, Hospital “Julio Criollo Rivas” de Ciudad Bolívar, con la finalidad de Identificar el Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) a quienes se les aplicó Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE), la muestra de la investigación estuvo conformada por 44% de pacientes femeninas y 56% masculino, en edades comprendidas entre los 25 a 50 años de edad.

Cuando se analizaron los valores de linfocitos CD4+ antes del tratamiento TARVAE en los pacientes sometidos se encontró que el 50% de ellos tenían valores $CD4+ \geq 101 - \leq 200$, así mismo 17% con $CD4+ \geq 51 - \leq 100$ y 33 con $CD4+$ menos a 50 células/ mm^3 , incidencia que soporta estos resultados. Una investigación presentadas por Egger (2002), se encontró que la elevación inicial de los linfocitos CD4+ refleja predominantemente una redistribución de las células de memoria (CD4+5RO-positivos) en el tejido linfoide, que va seguida de una restauración gradual de células primitivas (CD4+5RA-positivas), producidas en el timo, el proceso de inmunopatogenia es desconocida, observándose con más frecuencia cuando los



conteos de CD4+ antes del inicio de la terapia antirretroviral son muy bajos (< 50 cel/mm³).

En la investigación se evidenció que posterior al tratamiento antirretroviral los valores de CD4+ se incrementaron, para paciente con CD4+ inicial promedio de 44 en un 84%; en paciente con CD4+ inicial promedio de 134 las células aumentaron 53%; y en paciente con CD4+ inicial promedio de 188 aumentaron 45%. En investigaciones similares realizadas en pacientes infectados con VIH y usualmente con conteo celular CD4+ menor de 50 células/mm³ e inicio de TARVAE posteriormente aumenta más de 2-4 veces durante los 12 meses siguientes de haber iniciado tratamiento, con disminución significativa de la carga viral (4,9,11,12).

Posterior a la aplicación de la TARVAE cumplido el rango tiempo en que aparece clínica asociada a SRI, no existe un tiempo definido para la aparición del Síndrome de Reconstitución Inmune, (según lo tiempos que registró en la tabla N° 4 de la investigación); no obstante a ello, la aparición del SRI en la investigación fue entre las 3ra y 10ma semana en 72, 3% de los pacientes. El SRI suele aparecer en pacientes gravemente inmunodeprimidos ($CD4 < 50$ cél./mm³), frecuentemente existe IO cercana en el tiempo, comienza generalmente en entre 2 y 8 semanas tras el inicio del TARVAE. Estos varían de acuerdo a las características demográficas de cada paciente y la presencia de enfermedades oportunistas y se caracteriza por un empeoramiento clínico paradójico a pesar una mejoría de los marcadores de evolución de la infección VIH (1,7,10,27).

En la investigación realizada el esquema utilizado vario indistintamente, fue en 10 (55,6%) pacientes la combinación AZT+3TC+ EFAVIRENZ. Esta combinación es la TARVAE de primera línea en la actualidad, ya que se ha demostrado la mejoría de pacientes VIH/SIDA con la misma. El resto de los pacientes recibieron diferentes combinaciones de antirretrovirales. Este trabajo es comparable a lo que reporta



Rivera et al, (2006), donde los pacientes recibieron un esquema de INTR +INNTR con Efavirenz donde cuatro paciente (22%) un esquema con IP, con Lopinavir/Ritonavir y AZT-3TC.

Cuando se analizan las principales entidades asociadas al SRI observadas en la investigación, las más frecuentes fueron: 10 pacientes (56,0%) Herpes Zoster, 4 (22%) TBC, 2 (11%) Herpes Genital, 1 (6%) Verruga Genital y 1 (6%) Criptococosis. Para investigadores como French et al (2000), en un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con VIH en TARVAE, encontró que 25% de pacientes presentaban una o más enfermedades por patógenos oportunistas como resultado de la restauración del sistema inmune, además de factores de riesgo para el desarrollo de SRI un nivel de CD4+ basal bajo (<100 cel/ μ l), encontrándose fundamentalmente infecciones por Micobacterias (*M. avium complex* y *M. tuberculosis*) y por herpes virus; así mismo, coincide con lo reportado localmente. Las entidades clínicas más frecuentes del SRI fueron : Herpes Zoster (4/11) y H. simplex genital (2/11) TBCP (1/11). TB ganglionar por *Mycobacterium atípico* (1/11). Angiomatosis bacilar (1/11). Condilomatosis genital (2/11). Criptococosis meníngea: (1/11) (Rivera et al, 2006).

La aplicación de un esquema sobre terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE), probablemente tenga más relación con el mayor numero de combinación de medicamentos de elección según la norma de TARVAE, esquemas con múltiples evidencias de su mayor efectividad, tanto contra el virus como la estimulación de la respuesta inmunológica, es independiente de la aparición del SRI que manifieste el paciente con VIH/SIDA, investigadores como Pomerantz, (2003), han demostrado que las manifestaciones clínicas consisten en un agravamiento paradójico del estado clínico y lesiones con una respuesta inflamatoria exagerada y agrandamiento de las mismas, generalmente 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.



CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones.

Es conocido que la infección crónica por VIH/SIDA, conduce a alteraciones de la inmunidad adaptativa como de la natural dependiente de anticuerpo, en cierta medida secundaria a la persistente estimulación antigénica; no obstante, la fundamentación del desencadenamiento de trastornos autoinmunitarios por el TARVAE no esta totalmente aclarada y pasa a ser una consecuencia clínica adversa de la restauración de la respuesta inmunológica en los paciente VIH/SIDA que inician TARVAE.

- La investigación se realizó en 18 pacientes de distinto género: 44% femenino y 56% masculino.
- En el estudio, el 50% de los pacientes tuvieron valores iniciales de linfocitos $CD4+ \geq 101 - \leq 200$ células/mm³.
- La recuperación del sistema inmune se comprobó al quedar demostrado el aumento de células $CD4+$ (células /mm³) en todos los pacientes tratados, en paciente con $CD4+$ inicial ≤ 44 se alcanzó 273, en pacientes con $CD4+ \leq 134$ se lograron valores de 285, y pacientes con $CD4+ \leq 188$ alcanzaron cifras ≤ 337 .
- Los tiempos de aparición de las entidades clínicas del SRI ocurrió entre la 3ra a la 10ma semana en el 72,3% de los pacientes. Los síntomas comenzaron tras una media de 7 semanas (rango 2-16) del inicio del TARVAE, y se mantuvo en todos los pacientes.



- La combinación TARVAE de primera línea mas utilizada fue AZT+3TC+ EFAVIRENZ en 10 pacientes (55,6%).
- Las entidades clínicas encontradas en la investigación de mayor frecuencia asociada al SRI fueron: Herpes Zoster (56,0%), TBC (22%), Herpes Genital (11%), Verruga Genital (6%) y Criptococosis (6%).
- Los resultados de la TARVAE con distintas combinaciones evidenciaron la aparición de mayor número de entidades clínicas con el esquema AZT+3TC+ EFAVIRENZ, la terapia empleada pueda dar paso a la aparición de enfermedades oportunistas.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda tratar e iniciar y mantener el TARVAE en pacientes infectados por el VIH/SDA para aumentar los valores de las Células CD4+ como repuesta a la restauración de su capacidad para desarrollar la respuesta inmune frente a antígenos infecciosos y no infecciosos, enfrentando los riesgos que ocasiona el síndrome de reconstitución inmune (SRI), sin embargo, deben considerarse los siguientes aspectos:
 - Antes de iniciar TARVAE en pacientes con linfocitos CD4+ menor de 100 cel/ μ L, descartar infección oportunista activa.
 - Mantener las profilaxis indicadas antes de iniciar TARVAE, hasta conseguir respuesta inmunológica.
 - Mantener el TARVAE siempre que se descarte toxicidad.
- Antes de iniciar el tratamiento específico con TARVAE, los pacientes deben ser estudiados clínicamente y evitar así la aparición del síndrome de reconstitución inmune que puede acarrear desenlaces fatales; asimismo se debe evaluar la efectividad del tratamiento con el uso de esteroideo en estos pacientes con estudios comparativos que permiten sugerir su uso rutinario.



- Ya se ha publicado a nivel mundial la aparición de enfermedades oportunistas frecuentes en pacientes con VIH/SIDA; además los médicos debemos conocer sobre el desarrollo de las manifestación de SRI en pacientes que se encuentren en TARVAE, para poder brindar un tratamiento oportuno y reducir la morbilidad morbilidad a largo plazo observada con la enfermedad



BIBLIOGRAFIA

1. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-1166
2. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1–infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119–29.
3. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, et al. The extent of HIV-1–related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 359–67.
4. Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3 1/2 years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:168–75.
5. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1:107–15.
6. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, et al. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 882–92.
7. Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, et al. Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *Am J Roentgenol* 2000; 174:43–9.
8. Pomerantz RJ. Immune Reconstitution Syndrome in AIDS. *AIDS Patient Care and STDs* 2003;17(3):99-101
9. Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1019–29.



10. Barouch DH, Faquin WC, Chen Y, et al. BK virus–associated hemorrhagic cystitis in a human immunodeficiency virus–infected patient. *Clin Infect Dis* 2002; 35:326–9.
11. Carpenter, C., Fischl, M., Hammer, S., *et al.* 1998. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*;280:78–86.
12. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18(12):1615-1627
13. Cooney EL. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:224–33.
14. Mario Rivera et al, en un estudio titulado Síndrome de Reconstitución Inmune y Tratamiento Antirretroviral. Nuevas Presentaciones. Hospital Ruiz y Páez. Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar. Bolívar. 2006
15. French, M., Price, P., Stone, S. 2004. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*; 8(12):1615-1627.
16. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1–infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy–associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1250–7.
17. Florence, E., Lundgren, J., Dreezen, C., *et al.* 2003. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med*;4(3):255-262.
18. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282:2220–6.
19. Robertson, J., Meier, M., Wall, J., Ying, J., Fichtenbaum, C. 2006. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy. *CID*;42:639-1646.



20. French, M., Price, P., Stone, S. 2004. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*; 8(12):1615-1627.
21. Gea-Banacloche, J., Lane, H. 1999. Immune reconstitution in HIV infection. *AIDS*;13(Suppl A):25-S38.
22. Cooney, E. 2002. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*;34:224–33.
23. Tassie JM, Szumilin E, Calmy A, Goemaere E. Highly active antiretroviral therapy in resource-poor settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *AIDS* 2003; 17:1995–1997.
24. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. *AIDS* 2003; 17:2129–2131.
25. Hirsch, H., Kaufmann, G., Sendi, P., Battegay, M. 2004. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*;38:1159-1166,1519.
26. Jochum, M., Gippner-Steppert, C., Machleider, W., Fritz, H. 1994. The role of phagocyte proteinases and proteinase inhibitor in multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med*;150:123-30.
27. Egger, M., Hirschel, B., Francioli, P., Sudre, P., Wirz, M., Flepp, M., *et al.* 1997. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ*;315:1194-9.
28. Arasteh, K., Lazzarin, A., Clotet, B., *et al.* 2004. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen. Program and abstracts from the XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, July 11-16.
29. Trottier, B., Walmsley, S., Reynes, J., *et al.* 2005. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*;40(4):413-421.



30. Jacobson, M., Zegans, M., Pavan, P., *et al.* 1997. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet*;349:1443–5.
31. Kaplan, J., Masur, H., Colmes, K. 2002. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002: recommendations of the US Public Health Service and the infectious disease society of America. *MMWR*;51(RR-8):1-52.
32. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, United States Dept of Health and Human Services. 2005. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. [En línea]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
33. Shelburne, S., Hamill, R., Rodriguez-Barradas, M., *et al.* 2002. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicina (Baltimore)*;81(3):213-27.
34. Breton, G., Duval, X., Estellat, C., *et al.* 2004. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1- Infected patient with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*;39:1709-12.
35. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1–infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447–54.
36. Smith, C., Sabin, C., Lampe, F., *et al.* 2003. The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*;17:963–9.
37. Kaufmann, G., Perrin, L., Pantaleo, G., *et al.* 2003. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*;163:2187–95.
38. Pakker, N., Notermans, D., De Boer, R., *et al.* 1998. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med*;4:208–14.



39. Egger, M., May, M., Chene, G., *et al.* 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*; 360:119–29.
40. Kaufmann, G., Bloch, M., Finlayson, R., *et al.* 2002. The extent of HIV- 1–related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*;16: 359–67.
41. Kaufmann, G., Bloch, M., Zaunders, J., *et al.* 2000. Long-term immunological response in HIV-1–infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*;14:959–69.
42. Kelleher, A., Carr, A., Zaunders, J., Cooper, D. 1996. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis*;173: 321-9.
43. Pakker, N., Roos, M., Van Leeuwen, R., De Jong, M., Koot, M., Reiss, P., *et al.* 1997. Patterns of T-cell repopulation, virus load reduction, and restoration of T-cell function in HIV-infected persons during therapy with different antiretroviral agents. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*;16:318-26.
44. Notermans, D., Pakker, N., Hamann, D., Foudraine, N., Kauffmann, R., Meenhorst, P. *et al.* 1999. Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *J Infect Dis*; 180:1050-6.
45. Pomerantz, R., Immune Reconstitution Syndrome in AIDS. 2002. *AIDS Patient Care and STDs*. 2003;17(3):99-101.
46. Kaufmann, G., Zaunders, J., Cooper, D. 1999. Immune reconstitution in HIV-1 infected subjects treated with potent antiretroviral therapy. *Sex. Transm. Inf.* 75:218-224.
47. Lederman, M. 2001. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS*;15(2),11-15.



48. Autran, B., Carcelain, G., Li, T., Blanc, C., Mathez, D., Tubiana, R., *et al.* 1997. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*;277,112-116.
49. Powderly, W., Landay, A., Lederman, M. 1998. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA*;180:72-77.
50. Morimoto, C., Letvin, N., Distaso, J., Aldrich, W., Schlossman, S., 1985. The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset., *J. Immunol*;134(3),1508-1515.
51. Esser, M., Marchese, R., Kierstead, L., Tussey, L., Wang, F., Chirmule, N., Washabaugh, M. 2003. Memory T cells and vaccines. *Vaccine*, 21, 419-430.
52. Serra, H., Krowka, J., Ledbetter, J., Pilarski, L.. 1988. Loss of CD45R (Lp220) represents a post-thymic T-cell differentiation event.", , *J. Immunol.*, 140, 1435-1441.
53. Johannisson, A., Festin, R. 1995. Phenotype transition of CD4⁺ T cells from CD45RA to CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry*, 19, 343-352.
54. Mitsuyasu, R. 1999. HIV protease inhibitors: immunological insights. *AIDS*;13(1):19-27.
55. Kelleher, A., Sewell, W., Cooper, D. 1999. Effect of protease therapy on cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from HIV-infected subjects. *Clin Exp Immunol*;115(1):147-152.
56. McCune, J., Loftus, R., Schmidt, D., Carroll, P., Webster, D., Swor-Yim, L., *et al.* 1998. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus-1 infection. *J Clin Invest*;101(11):2301-2308.
57. Kostense, S., Raaphorst, F., Notermans, D., Joling, J., Hooibrink, B., Pakker, N., *et al.* 1998. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4⁺ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*;12:235-240.



58. Wendland, T., Furrera, H., Vernazzab, P., Frutig, K., Christena, A., Matterc, L., *et al.* 1999. HAART in HIV-infected patients: restoration of antigen-specific CD4 T-cell responses *in vitro* is correlated with CD4 memory T-cell reconstitution, whereas improvement in delayed type hypersensitivity is related to a decrease in viraemia. *AIDS*;13:1857-1862.
59. Lederman, M., Connick, E., Landay, A., *et al.* 1998. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS clinical trials group protocol 315. *J Infect Dis*;178:70-79.
60. Deayton, J., Sabin, C., Britt, W., *et al.* 2002. Rapid reconstitution of humoral immunity against cytomegalovirus but not HIV following highly active antiretroviral therapy. *AIDS*;16:2129-35.
61. Stone, S., Price, P., Tay-Kearney, M., French, M. 2002. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during highly active antiretroviral therapy-induced restoration of CMV-specific im1164 mune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *J Infect Dis*;185:1813-7.
62. Komanduri, K., Viswanathan, M., Wieder, E., Schmidt, D., Bredt, B., Jacobson, M., McCune, J. 1998. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nature Med*; 4:953-956.
63. Li T., Tubiana, R., Katlama, C., Calvez, V., Mohand, H., Autran, B. 1998. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet*;351(117):682-1686.
64. Valdez, H., Smith, K., Lederman, M., Landay, A., Kessler, H., Connick, E., *et al.* 2000. Response to immunization with recall and neoantigens after 48 weeks of HAART. *AIDS*;14(1):11-21.
65. Wit, F., Reiss, P. 2003. When to start antiretroviral therapy and what to start with a European perspective. *Curr Infect Dis Rep*;5:349-57.
66. Dybul, M., Fauci, A., Bartlett, J., *et al.* 2002. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the panel



on clinical practices for treatment of HIV. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV. MMWR Recomm Rep;51(7):1-55.

67. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, *et al.* 2005. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS Mar 4;19(4):399-406.
68. Sulkowski, M., Thomas, D., Chaisson, R., Moore, R. 2000. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA;283:74-80.
69. French, M., Lenzo, N., John, M., *et al.* 2000. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. HIV Med,1:107-15.
70. Shelburne, S., Hamill, R., *et al.* 2003. The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev;5:67-79.



ANEXO

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

Ficha de Registro.

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo M _____ F _____

Servicio: _____ Historia N° _____

Características de los episodios de síndrome de reconstitución inmune

Contagio _____ VHC: Sí _____ No _____

Año de diagnóstico VIH: _____

CD4 + al inicio de TARVAE _____

inicio/posterior: _____

CV inicio/posterior: _____

TARVAE: _____

Causa: _____

N.º de semanas tras la aparición TARVAE _____

Evolución: _____

**Diagnóstico de SRIS en pacientes VIH en TARVAE****Criterios Mayores**

Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en pacientes que responden a TARVAE.

Enfermedad localizada (ganglios linfáticos____, hígado,____ bazo____)

Reacción inflamatoria exagerada_____

Fiebre severa, sin causa establecida_____

Lesiones dolorosas_____

Respuesta inflamatoria atípica en tejidos afectados_____

Granulomas,____supuración,____necrosis_____

Infiltrado celular inflamatorio____ linfocítico perivascular_____

Progresión de disfunción orgánica antes de inicio de TARVAE_____

Desarrollo o ampliación de lesiones post tratamiento para criptococosis o toxoplasmosis cerebral_____

Neumonitis progresiva post tratamiento para TB pulmonar o Neumonía por

Pneumocistis_____

Instalación nueva o empeoramiento de uveítis/vitreítis post resolución de retinitis por CMV_____

Fiebre y citopenia post tratamiento para MAC diseminado_____

Extensión de lesiones de Sarcoma de Kaposi y resolución subsiguiente o regresión parcial sin inicio de radioterapia, quimioterapia sistémica o terapia intralesional_____

B. Disminución de los niveles plasmáticos de VIH-RNA $>1 \log_{10}$ copias/mL_____

Criterios Menores

Aumento de conteo celular CD4 post TARVAE_____

Aumento de la respuesta inmune específica para un patógeno relevante_____

Resolución espontánea de enfermedad sin terapia antimicrobiana específica o quimioterapia tumoral sin continuación de TARVAE_____

Formas de presentación de la SRI: Temprana_____ Tardia_____

Manifestaciones infecciosas y no infecciosas del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune**Infecciosas**

Virales_____

Herpes simple_____

Herpes zoster_____

No infecciosas

Reumatológicas/autoinmunes_____

Artritis reumatoide_____

Lupus eritematoso sistémico_____



Herpes asociado a sarcoma de Kaposi _____	Enfermedad de Graves _____
Citomegalovirus _____	Enfermedad tiroidea _____
autoinmune _____	
Virus del papiloma humano _____	Sarcoidosis _____
Molusco contagioso _____	Reacciones _____
granulomatosas _____	
Hepatitis B y C _____	Tatuajes _____
Leucoencefalitis multifocal progresiva _____	Linfoma relacionado a _____
SIDA _____	
Parvovirus _____	Síndrome de Guillain- _____
Barré _____	
Poliomavirus BK y JC _____	Neumonitis linfoide _____
intersticial _____	
<i>Micobacterias</i> _____	
<i>Micobacterium tuberculosis</i> _____	Complejo <i>M. avium</i> _____ <i>M.</i>
<i>kansasii</i> _____	
<i>M. marinum</i> _____	<i>M. scrofulaceum</i> _____
Hongos _____	
<i>Criptococcus neoformans</i> _____	<i>Pneumocistis jirovecii</i> _____
<i>Histoplasma capsulatum</i> _____	<i>Candida</i> sp _____
Tiñas _____	
Otros (p.e. <i>P. marnefei</i>) _____	
Parásitos _____	
<i>Toxoplasma gondii</i> _____	<i>Leishmania</i> sp _____
<i>Strongiloides stercoralis</i> _____	
Otros _____	Foliculitis eosinofílica _____
Acné _____	
Sinusitis _____	
Autoinmunes: _____	



METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SRI) EN PACIENTES VIH-SIDA QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA (TARVAE)
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Luis Borges	CVLAC: 12.189.921 E MAIL: lborges1975@hotmail.com

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Inmune, VIH, Células, TARVAE, Terapia.



METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÀREA	SUBÀREA
Medicina Interna	

RESUMEN (ABSTRACT):

La infección por VIH no tratada, induce replicación viral continua, daño progresivo del sistema inmunológico; finalmente aparición de infecciones oportunistas y/o tumores y muerte. Desde el año 1995, con el advenimiento de la TARVAE, la sobrevivencia de las personas VIH/SIDA ha mejorado en forma dramática en la relación de mantener carga viral indetectable con incremento de la cuenta de linfocitos CD4+. Las drogas antiretrovirales, como la mayoría de los medicamentos pueden generar reacciones adversas y dentro de ellas, el SRI. Objetivos: identificar el SRI y su expresión clínica en los pacientes que acudieron a la Consulta Inmunológica e Infectología Clínica en la Unidad de Inmunología Clínica Sede Operativa del Programa VIH/SIDA del Estado Bolívar y que iniciaron TARVAE en el lapso Agosto-Diciembre, 2008. Metodología: Investigación no experimental, retrospectiva, corte transversal, selectivo descriptiva. Universo constituido por todos los pacientes con diagnóstico VIH/SIDA en el lapso en estudio. Muestra objeto de análisis fue de 18 pacientes entre 28–50 años; 44% femenino, 56% masculino a los cuales se les determinó nivel de linfocitos CD4+ antes de inicio de la TARVAE y posteriormente entre 2 a 16 semanas. Se identificó la expresión clínica del SRI. Conclusión resultados: todos los pacientes tratados aumentaron los niveles de CD4+, 72,3% entre las semanas 3–10 posterior a su inicio. Pacientes con cuentas promedio de 44/mm³ a 273/mm³; de 134/mm³ a 285/mm³ y de 188/mm³ a 331/mm³, lo cual se corresponde con ascensos por encima del nivel basal de 6, 2 y 2 veces respectivamente. Las principales entidades clínicas identificadas fueron: Herpes Zoster 56%; TBC 12%; Herpes genital 11%; Verruga genital 6% y Criptococosis 6%. Tanto contra el virus como efectivos en activar la respuesta inmunológica; la estructura de la terapia antiretroviral fue 77,8% (14 pacientes) recibieron 2 potentes esquemas catalogados como de preferencia en la actualidad para el manejo de pacientes con VIH/SIDA, el otro 22,2% recibieron combinaciones variadas de medicamentos antirretrovirales preferidos y alternativos. A nivel mundial desde 1995, disponer de la TARVAE, ha cambiado la historia natural de la enfermedad; como se demuestra con importante disminución de eventos oportunistas y de la mortalidad, sin embargo, la alta eficacia de los medicamentos antiretrovirales pueden generar efectos adversos que en ocasiones ponen en peligro la vida de los pacientes, tal es el caso del SRI por lo cual debe tenerse presente toda vez que un paciente inicie TARVAE.



**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:
CONTRIBUIDORES:**

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU x	JU
Rivera Prosperi, Mario Salvador	CVLAC:	5.183.686			
	E_MAIL	riprosperi@gmail.com			
	E_MAIL				
Balliache Norka	ROL	CA	AS	TU	JU x
	CVLAC:	3.341.894			
	E_MAIL	norkaballiache@hotmail.com			
	E_MAIL				
Coraspe Carlos	ROL	CA	AS	TU	JU x
	CVLAC:	3.852.658			
	E_MAIL	Coraspedaza1@gmail.com			
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2010	02	17
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA



METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis. Síndrome De Reconstitución Inmune (Sri) En Pacientes	MS.word

ALCANCE

ESPACIAL : Servicio de Infectología, Hospital Julio Criollo Rivas (Hospital del Torax) Ciudad Bolívar Municipio Heres

TEMPORAL: 10 Año

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Post-Grado

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Especialista en Medicina Interna

ÁREA DE ESTUDIO:

Departamento de medicina Interna

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente



METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

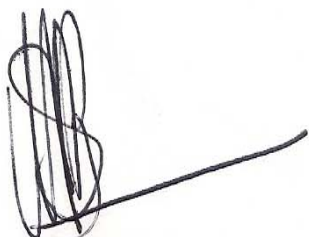
De acuerdo al artículo 44 del reglamento de trabajos de grados.

“Los trabajos de grados son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participará al consejo universitario”.



AUTOR

Dr. Luis A. Borges



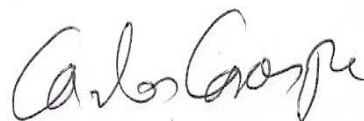
TUTOR

Dr. Mario Rivera



JURADO

Dra. Norka Balliache



JURADO

Dr. Carlos Coraspe

POR LA SUBCOMISION DE TESIS