



SINDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCION INMUNOLOGICA

Dr. Alfonso Vega Yañez

El Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) se refiere a una respuesta inflamatoria específica de la enfermedad o patógeno que puede desencadenarse después del inicio del TAR (tratamiento Antiretroviral) en pacientes sin tratamiento previo, al reiniciarlo o al cambiar a un régimen más efectivo en pacientes que no logran la supresión viral. Después de que un paciente inicia el TAR, el SIRI se puede manifestarse como un empeoramiento de la enfermedad diagnosticada previamente, denominado *SIRI paradójico*, o como la aparición de una enfermedad no diagnosticada previamente, llamado *SIRI descubierto*.

El SIRI generalmente se acompaña de un aumento en el recuento de CD4 y/o una rápida disminución de la carga viral; aunque la mayoría de los casos ocurren en pacientes que tienen recuentos bajos de CD4 (debajo de 50 células/mm³) y cargas virales altas (>100.000 copias/ml) en el momento del inicio del TAR, también puede ocurrir con cualquier recuento de CD4. Por lo general, se presenta dentro de las primeras 4 a 8 semanas después del inicio del TAR, pero puede ocurrir muchas semanas después.

Algunos estudios han encontrado una mayor incidencia de SIRI en pacientes tratados con regímenes que contienen inhibidores de integrasa. Esto puede estar relacionado con la rápida caída de la carga viral observada en pacientes tratados con este grupo farmacológico.

Aunque en la patogénesis del SIRI se ha considerado, el papel inflamatorio de las células reguladoras T y los desequilibrios de citoquinas se han descrito reacciones inflamatorias a muchos patógenos, incluidas micobacterias, hongos, virus y bacterias. Además se ha documentado SIRI que implica el empeoramiento de los síntomas de algunas neoplasias malignas, incluido el sarcoma de Kaposi (SK) y fenómenos autoinmunes, como el sarcoide.

El SIRI paradójico que describe el empeoramiento de la enfermedad diagnosticada previamente después de iniciar el TAR cuenta con datos epidemiológicos variables y dependen en gran medida del recuento de CD4 y de la prevalencia y los tipos de infección oportunista (IO) presentes en el

momento del inicio del TAR. Una revisión y metaanálisis de 54 estudios de cohortes de 22 países que incluyeron 13.903 pacientes que iniciaron TAR encontró que, en general, el 13% de los pacientes desarrollaron SIRI, la ocurrencia de SIRI fue significativamente mayor entre los pacientes con recuentos de CD4 <50 células/mm³ y entre las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia destacan: retinitis por citomegalovirus (CMV) (37,7%), también se observó en pacientes con meningitis criptocócica (19,5%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (16,7%), tuberculosis (TB) (15,7%), herpes zóster (12,2%) y SK (6%). Se debe de considerar que el tratamiento con esteroides simultáneo en algunas personas y la inclusión por parte de los estudios de un bajo número de pacientes con las IO que se asocian más comúnmente con IRIS pueden ocultar la verdadera incidencia.

El SIRI descubierto describe la aparición de una enfermedad no diagnosticada previamente después de iniciar el TAR. Se ha reportado notificó un ligero pero estadísticamente no significativo aumento de la tuberculosis, retinitis por CMV, infección por virus del herpes simple, el SK y el linfoma no Hodgkin entre los pacientes sin VIH que tenían una mediana de recuento de CD4 de 279 células/mm³ en el momento del inicio del TAR.

En relación a la mortalidad, el SIRI se asocia con un mayor riesgo de muerte, con una tasa de mortalidad general reportada del 4,5% aunque hay que considerar que las tasas de mortalidad dependen de la IO asociada, el acceso al tratamiento, los criterios diagnósticos, el grado de inmunosupresión y la geografía. En general, se han notificado las tasas de mortalidad más altas entre los pacientes con SIRI que afecta al sistema nervioso central.

Inicio de TAR

Debido a que el TAR es clave para la recuperación de la función inmune, los beneficios de la iniciación temprana de la terapia superan los riesgos del SIRI en la mayoría de las circunstancias. Se recomienda que los pacientes que están siendo tratados por cualquiera de las siguientes infecciones activas inicien TAR dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con IO o tan pronto como el paciente esté clínicamente estable con la terapia contra la IO y se haya minimizado el potencial de interacciones medicamentosas:

- Criptosporidiosis
- Microsporidiosis
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sarcoma de Kaposi (KS)

- Neumonía de *Pneumocystis jiroveci*, antes conocida como *Pneumocystis carinii*
- Infección por el VHB
- Infección por VHC
- Cualquier otra infección bacteriana grave

Tabla 1: Resumen de las recomendaciones relativas al momento del inicio de la terapia antirretroviral (TAR)

Infección oportunista (IO)	Momento de inicio del TAR después de comenzar los tratamientos IO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criptosporidiosis ▪ Microsporidiosis ▪ Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ▪ Sarcoma de Kaposi ▪ Neumonía por Pneumocystis jiroveci (anteriormente PCP) ▪ Infección por el virus de la hepatitis B ▪ Infección por el virus de la hepatitis C ▪ Tuberculosis pulmonar (TB) ▪ Otras infecciones bacterianas graves 	<p>Dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento para una IO o tan pronto como el paciente esté clínicamente estable.</p>
Tuberculosis pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recuento de CD4 >50 células/mm³: Inicie TAR tan pronto como el paciente esté clínicamente estable después de iniciar la terapia de tuberculosis, pero no más de 12 semanas después. ▪ Recuento de CD4 <50 células/mm³: Inicie el TAR dentro de las primeras 2 semanas después de iniciar la terapia de tuberculosis.
Tuberculosis extrapulmonar	No se ha establecido un calendario óptimo
Meningitis por tuberculosis	No se ha establecido un calendario óptimo; Muchos expertos recomendarían el inicio de TAR dentro de las primeras 2 a 8 semanas de comenzar el tratamiento contra la tuberculosis, optando por 2 semanas en aquellos con recuentos de CD4 <50 células/mm ³ en entornos donde es factible una estrecha vigilancia de las

	toxicidades relacionadas con las drogas y los eventos adversos del SNC (IA) .
Meningitis criptocócica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retraso de 2 a 10 semanas después de comenzar la terapia antifúngica. ▪ No se ha establecido un calendario óptimo; consulte con experto.
Infección criptocócica distinta de la meningitis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retrasar al menos 2 semanas después de comenzar la terapia antifúngica. ▪ No se ha establecido un calendario óptimo
Retinitis por CMV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se recomienda el TAR inmediato. ▪ No se ha establecido un calendario óptimo.

La prevención de complicaciones asociadas con SIRI implica una monitorización cuidadosa, particularmente en pacientes con recuentos bajos de CD4 y antecedentes pasados o actuales de coinfecciones. Después de iniciar TAR en pacientes con mayor riesgo de SIRI, incluidos aquellos con recuentos de CD4 <100 células/mm³ o IO concomitantes conocidas y ante la falta de una prueba diagnóstica, los médicos deben estar atentos a los signos y síntomas de SIRI, que se describen con más detalle en la siguiente Tabla (2)

Tabla 2: Presentaciones mayores y menores del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)	
Infección oportunista subyacente	Signos/Síntomas de SIRI
<i>Presentaciones importantes</i>	

Tabla 2: Presentaciones mayores y menores del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

<p>Tuberculosis (TB)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes que responden al tratamiento de la tuberculosis pueden tener un empeoramiento de los síntomas pulmonares, hallazgos de rayos X que sugieren un empeoramiento de la enfermedad de tuberculosis, un agrandamiento de los ganglios linfáticos que causan obstrucción de las vías respiratorias o síntomas meníngeos. ▪ Se ha descrito un agrandamiento del tuberculoma o derrames pericárdicos [Meintjes, et al. 2008]. ▪ TB-SIRI también puede resultar en hepatitis aguda, que puede ser difícil de distinguir de la toxicidad inducida por medicamentos . ▪ TB-SIRI puede ocurrir en pacientes con tuberculosis multirresistente no diagnosticada .
<p>Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede presentarse como enfermedad pulmonar o inflamación sistémica que es indistinguible de la MAC activa. ▪ Pueden ocurrir presentaciones atípicas, como linfadenitis localizada o lesiones de masa endobronquial ; la osteomielitis es una manifestación tardía atípica . ▪ Los pacientes con SIRI -MAC pueden no ser bacteriémicos y pueden no tener antecedentes conocidos de un diagnóstico de MAC .
<p>Meningitis criptocócica</p>	<p>Por lo general, se presenta como un empeoramiento de los síntomas de la meningitis , incluyendo una posible pérdida rápida de audición y/o visión, ataxia y/o presión intracraneal elevada.</p>
<p>Retinitis por citomegalovirus (CMV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presenta como retinitis, vitritis o uveítis (tiempo variable, con mediana de tiempo hasta la reconstitución inmune vitritis 20 semanas después del inicio del TAR en un estudio): <ul style="list-style-type: none"> ○ La retinitis es una inflamación que generalmente se encuentra en el sitio de lesiones previas de retinitis por CMV. ○ La uveítis y la vitritis son la presencia de células inflamatorias en el ojo como resultado del SIRI y pueden ayudar a distinguir el SIRI de la retinitis activa por CMV .

Tabla 2: Presentaciones mayores y menores del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CMV-SIRI en el ojo puede causar una pérdida de visión rápida y permanente.
Virus de la hepatitis B o C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las elevaciones transitorias de las transaminasas pueden ocurrir después del inicio de la TAR con reconstitución inmune y pueden ser difíciles de distinguir de la hepatitis inducida por medicamentos. ▪ Los brotes hepáticos suelen ser leves y autolimitados, pero pueden resultar en descompensación en alguien con cirrosis preexistente .
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Las lesiones de LMP pueden desenmascarse o empeorar y podrían aparecer como déficits neurológicos focales nuevos o que empeoran o lesiones en la Resonancia magnética.
Sarcoma de Kaposi (SK)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presenta como un empeoramiento de SK. ▪ Las lesiones cutáneas son la presentación más común; otros signos incluyen linfedema y lesiones orales, gástricas, pulmonares, genitales o conjuntivales , llegando a notificar graves.
Toxoplasmosis cerebral	Puede presentarse como absceso cerebral (también conocido como encefalitis por toxoplasmosis) o, en raras ocasiones, encefalitis difusa o coriorretinitis .
Enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La sarcoidosis preexistente puede exacerbarse . ▪ Se han notificado presentaciones tardías de la enfermedad de Graves de 8 a 33 meses después del inicio del TAR .
<i>Presentaciones menores</i>	
Virus del herpes simple (VHS) y virus de la varicela zóster (VZV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El VHS y el VZV pueden reactivarse después del inicio del TAR, incluso en pacientes sin enfermedad diagnosticada previamente. ▪ Las presentaciones suelen ser similares a las de la enfermedad no SIRI ; sin embargo, con la reconstitución pueden empeorar los síntomas de un paciente.

Tabla 2: Presentaciones mayores y menores del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

Complicaciones dermatológicas inespecíficas	Una serie de manifestaciones dermatológicas, como foliculitis y verrugas orales y genitales, pueden aparecer o empeorar durante la reconstitución inmune.
---	---

Referencias

1. Bahr N, Boulware DR, Marais S, et al. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune del sistema nervioso central. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(6):583–593. [[PMID: 24173584](#)]
2. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, et al. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune: incidencia e implicaciones para la mortalidad. *SIDA* 2012;26(6):721–730. [[PMID: 22233655](#)]
3. Wijting IEA, Wit F, Rokx C, et al. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en presentadores tardíos infectados por el VIH que comienzan con el inhibidor de la integrasa que contiene terapia antirretroviral. *EClinicalMedicine* 2019;17:100210.