



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte

Andrés Reyes-Corcho^a y Yadira Bouza-Jiménez^{b,*}

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

^b Departamento de Urgencias, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2008

Aceptado el 27 de marzo de 2009

On-line el 26 de julio de 2009

Palabras clave:

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Tratamiento antirretrovírico de alta eficacia
Síndrome de reconstitución inmunológica

RESUMEN

Luego del advenimiento del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), el síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) es una complicación cada vez más frecuente en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El artículo tuvo como objetivo presentar una revisión de las evidencias científicas disponibles sobre el tema, indizadas en Medline, PubMed, BVS-BIREME y BioMedCentral. Éste abarcó la definición, la epidemiología, la clasificación y los criterios diagnósticos del SRI. Además, se describieron las particularidades clínicas de las etiologías más frecuentes y se realizó una propuesta de enfoque terapéutico. Se abordó el pronóstico y las implicaciones futuras de esta entidad en la epidemiología de algunas enfermedades infecciosas en la población VIH positiva. Se mencionaron varios aspectos aún inconclusos sobre el tema, sobre todo los relacionados con la fisiopatología, el uso de los biomarcadores para el diagnóstico y la necesidad de algoritmos terapéuticos basados en pruebas que permitan estandarizar la conducta ante estos enfermos.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Human immunodeficiency virus and AIDS associated immune reconstitution syndrome. State of the art

ABSTRACT

Since the arrival of highly active antiretroviral therapy (HAART), immune reconstitution syndrome (IRS) has become an increasingly more frequent complication in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. This article presents a review of the available evidence on this subject, indexed in MEDLINE-PUBMED, BVS-BIREME, and BioMed Central. The review covers the definition, epidemiology, classification, and diagnostic criteria related to IRS. In addition, the clinical particularities of the most frequent etiologies are described, and a proposal for a therapeutic approach is formulated. The prognosis and future implications of this syndrome in the epidemiology of some infectious illnesses in the HIV-positive population are included. Several unresolved aspects are mentioned, such as those related to the pathophysiology of the condition, use of biomarkers for the diagnosis, and the need for evidence-based therapeutic algorithms to enable standardization of treatment for these patients.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Human immunodeficiency virus infection
Highly active antiretroviral therapy
Immune reconstitution syndrome

Antecedentes

La expresión y el desenlace clínico de las enfermedades infecciosas (EI) dependen en la mayoría de las ocasiones del daño microbiano. No obstante, la respuesta inmunitaria del huésped ha ganado un papel preponderante en la patogenia de estas enfermedades¹. El paradigma de integración patógeno/individuo susceptible/ambiente, necesaria para el control de la infección, ha permitido aclarar que el desencadenamiento abrupto y consis-

tente de la respuesta inmunitaria puede, bajo ciertas condiciones, empeorar el desenlace clínico del enfermo².

Esta situación resultante de la activación o la restauración inmunológica se ha reconocido en situaciones tan fisiológicas como el embarazo, y tan temprano como en 1920 se describieron el comienzo y el agravamiento de la tuberculosis (TB) en el posparto inmediato¹. También se ha descrito el empeoramiento clínico en los enfermos con TB al iniciar el tratamiento anti-tuberculoso, esta situación definida como «respuesta paradójica» se atribuyó a la reversión de la inmudepresión inducida por *Mycobacterium tuberculosis* y se asoció a la conversión de la prueba de la tuberculina (PT) de anérgica a reactiva³. Reacciones inflamatorias semejantes se han descrito con relativa frecuencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anitasrb2000@yahoo.es (Y. Bouza-Jiménez).

en los pacientes infectados por *Mycobacterium leprae*⁴, y más recientemente en relación con los trasplantes de órganos sólidos, médula ósea y la quimioterapia antitumoral^{5,6}. Sin embargo, ninguna de las anteriores condiciones ha tenido tanta relevancia en los últimos años como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1^{7,8}.

La magnitud del denominado síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) es mayor en los individuos infectados por VIH, no sólo porque la pandemia afectó al término del año 2007 a 33,2 millones de personas⁹, sino también por el espectro clínico tan amplio que abarca, desde las clásicas El hasta los disturbios autoinmunitarios y las complejidades diagnósticas y terapéuticas que lo caracterizan⁵.

Marlyn French et al realizaron la primera comunicación del SRI asociado al VIH en Australia, ésta tuvo lugar en individuos que tenían monoterapia con zidovudina (AZT) y en los que se desarrolló una presentación atípica y localizada de infección por *Mycobacterium avium intracellulare*¹⁰. Posterior a 1995, con el advenimiento de los fármacos antirretrovíricos inhibidores de las proteasas y la subsiguiente generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), el SRI se convirtió en una entidad clínica emergente, que en muchos escenarios ha sobrepasado la problemática de las infecciones oportunistas (IO)¹¹.

Definición

El SRI, denominado por otros autores como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), es una consecuencia clínica adversa de la restauración de la respuesta inmunológica antígeno específica (RIAE) inducida por el TARGA, que se traduce en el comienzo clínico de las infecciones subclínicas preexistentes, el empeoramiento de las EI durante el tratamiento específico o la manifestación exuberante de enfermedades autoinmunitarias y de neoplasias^{8,11–14}.

Epidemiología

La incidencia del SRI está poco precisada y es muy variable entre los estudios revisados. En una de las series más amplias inherente a Shelburne et al, la entidad se diagnosticó en el 31,7% de los pacientes que iniciaron TARGA y estaban infectados por *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* o *Cryptococcus neoformans*¹⁵. French et al describieron uno o más episodios de SRI por patógenos subclínicos en el 25% de 132 enfermos, con buena respuesta al TARGA¹⁶. En el Reino Unido, Ratman et al reportaron la enfermedad en el 22,7%¹⁷. El SRI motivó el 63% de las IO registradas en la serie publicada por Park et al¹⁸. Particularmente, las infecciones por *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* y *C. neoformans* aproximadamente agrupan cada una el 30% de los casos¹⁹. El 23,4% de las hospitalizaciones de niños con TARGA en Tailandia dependieron del SRI²⁰. En Cuba se describió en el 14,3% de una cohorte de enfermos con sida y con TB tratados con TARGA²¹.

Inmunopatogenia y factores de riesgos del síndrome de reconstitución inmunológica

Cuando se comunicaron los primeros casos en la era del TARGA, los pacientes tenían supresión de la viremia de VIH y restauración parcial de la respuesta inmunitaria celular. Entonces, las manifestaciones atípicas de una IO u otra enfermedad inflamatoria trajeron la duda sobre si se trataba de una verdadera recuperación inmunitaria o si todo era consecuencia de un defecto

residual frente a una restauración demorada de la inmunidad celular^{13,22}.

Las pruebas más recientes indican que esta situación clínica depende de una reconstitución inmunológica antígeno específica (patógeno específica), que resulta mucho más inmunopatológica que protectora^{13,15,23}.

Dinámica de la reconstitución inmunológica por el tratamiento antirretrovírico de alta eficacia

Para entender la inmunopatogenia del SRI es crucial elucidar la dinámica intrínseca de la recuperación inmunológica luego del inicio del TARGA. En presencia del 95% de adherencia, sin resistencia demostrada y con independencia de las variaciones individuales en la farmacocinética de los antirretrovíricos, el TARGA induce reducción mayor del 90% de la carga vírica plasmática (CVP) en las primeras semanas^{24,25}. Esto se traduce en cambios significativos en el recuento, el fenotipo y la función de los linfocitos TCD4+ (LTCD4+)²⁴.

Generalmente, las modificaciones tienen lugar en 2 fases, la primera (de una a 2 semanas del inicio del TARGA) se caracteriza por un rápido incremento del número de LTCD4+ circulantes que se prolonga sobre 3 meses, y es el resultado de la redistribución de las células de memoria CD450+ activadas y de la reducción de la muerte celular por apoptosis²⁴. Precisamente, esta fase coincide en la mayoría de los estudios con el período en que el SRI es más frecuente^{8,24}. La segunda etapa, que es más lenta y persiste por años, es el resultado de la expansión de células *naive* CD45RA a partir de la función tímica restaurada. Ésta se correlaciona directamente con la magnitud y la estabilidad temporal de la supresión virológica²⁴. El incremento de los LTCD4+ puede variar entre los individuos y puede ser inferior en los que inician el TARGA marcadamente inmunodeprimidos. De hecho, el recuento puede persistir inferior a 200 células hasta en el 20% de los pacientes con tratamiento⁷.

El fenotipo de los LTCD4+ es proporcional a la competencia inmunológica. Algunos estudios han demostrado que el número de LTCD4+ y de LTCD8+ que expresan la molécula coestimuladora CD28, de importancia en la respuesta a los antígenos, no aumenta a grados normales aun en presencia del control de la viremia. Sin embargo, no hay pruebas de las implicaciones de estas observaciones en la génesis del SRI²⁴.

La mejoría de la función de los LTCD4+ por el TARGA ya se ha demostrado; sin embargo, se caracteriza por el aumento de la respuesta a mitógenos y el cambio del patrón de citocinas hacia Th-1, con incremento de la producción de interferón (IFN)- γ e interleucina (IL)-2. También, y en correlación con la magnitud de la reducción de la CVP, hay mejoría de la respuesta de hipersensibilidad retardada. Estos cambios se han correlacionado con el SRI y, particularmente, la restauración de este tipo de respuesta inmunológica ha sido evidente en la mayoría de los SRI por micobacterias^{13,16,26}.

No está totalmente aclarado en qué medida el síndrome es el resultado de la exacerbada producción de citocinas proinflamatorias por un sistema inmunitario parcialmente restaurado o la pérdida de la regulación inmunitaria por la incapacidad de producir citocinas reguladoras²⁷.

Respuesta inmunitaria antígeno específica

Hay suficientes pruebas que apoyan el fenómeno de restitución de la RIAE por el TARGA^{28,29}. En la práctica clínica está probada la seguridad de suspender la profilaxis primaria y secundaria para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, e igualmente para las infecciones por *C. neoformans* y por citomegalovirus (CMV),

cuando el recuento de los LTCD4⁺ supera las 200 células, o para la infección por *M. avium-intracellulare* ante más de 100 células^{7,12,29}.

La RIAE potenciada por el TARGA varía en relación con el tipo de microorganismo. Para las infecciones micobacterianas y micóticas, lo más importante parece ser la restauración de la respuesta inmunitaria celular, caracterizada por un ascenso del recuento de los LTCD4⁺ y una intensa actividad Th1^{13,24,30}. Varios estudios han identificado la positividad precoz de la prueba de la PT en los individuos con SRI por *M. tuberculosis*, lo que en el 70% de los casos ocurrió en los 90 días de iniciado el TARGA^{13,15,26}. Contrariamente, Schluger et al demostraron que la RIAE para *M. tuberculosis* es tardía y no alcanza las concentraciones encontradas en los individuos VIH negativos³¹. Otros investigadores han demostrado que el SRI por micobacterias se caracteriza por inflamación granulomatosa, necrosis tisular y respuesta linfoproliferativa a los antígenos micobacterianos¹³.

Para otros grupos de microorganismos, mejor demostrado en las infecciones víricas, el SRI parece estar en relación con la restauración de la respuesta celular citotóxica (CTL) específica mediada por los LTCD8⁺^{12,13,29}. Lo anterior se ha estudiado bien en la infección por CMV, particularmente la retinitis que aparece luego del TARGA¹³. Hay pruebas de que la inflamación que acompaña a esta entidad depende de la respuesta de los LTCD8⁺ o de los CMV específicos^{32,33}. Además, este mecanismo se ha invocado en el SRI por el virus herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VZV) y el virus JC (poliomavirus causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]), aun en ausencia de incremento del recuento de los LTCD4⁺^{12,34–36}.

Disregulación de las citocinas en la génesis del síndrome de reconstitución inmunológica

Independientemente de las variaciones individuales y de las etiológicas del SRI, pruebas actuales apoyan la existencia de disregulación entre citocinas proinflamatorias (TNF [tumor necrosis factor 'factor de necrosis tumoral']- α , IL-6, proteína inflamatoria del macrófago 1 α [MIP-1 α] e IFN- γ) y citocinas con actividad antiinflamatoria (IL-10, IL-13 y TGF- β [transforming growth factor beta 'factor de crecimiento y transformación beta'])^{37,38}. Esta alteración de la homeostasis no sólo obedece a la conocida inversión de la respuesta Th-1/Th-2 que acompaña a la infección crónica por el VIH, también se relaciona con cierto estado persistente de inflamación, estimulación antigénica crónica y alteración en la expresión de los marcadores celulares de activación por los linfocitos T^{38,39}. A todo este bagaje de desequilibrios con una repercusión clínica tan connotada puede controlarlo parcialmente el TARGA, pero en menor escala en presencia de inmunodeficiencia grave al iniciar el tratamiento.

Recientemente, un nuevo linaje de células T, las Th-17, parece tener un papel importante en la respuesta inflamatoria sostenida que acompaña al SRI. En presencia del TGF- β y la IL-6, estas células producen señales a través de las citocinas IL-17, IL-17F e IL-22, y se incrementa la relación Th-17/células T regulatorias (T_{REGS}), lo que facilita la activación celular y la liberación de los mediadores relacionados con el SRI^{37,40}.

A la población de las células T_{REGS} implicadas en la supresión de la respuesta inflamatoria puede infectarlas el VIH y pueden disminuir en presencia del sida^{8,12,13}. TARGA induce significativa expansión numérica de las células T_{REGS} (CD4⁺, CD25⁺, CD127⁺ y FoxP3⁺), incluso en individuos en los que se desarrolla el SRI; sin embargo, la disfunción residual de estas células para suprimir la actividad inflamatoria podría estar asociada al mecanismo patogénico de este síndrome^{37,40}.

Susceptibilidad genética y síndrome de reconstitución inmunológica

Los factores genéticos explican una parte de la susceptibilidad humana a las infecciones. Hay alrededor de 10 millones de

polimorfismos genéticos en el genoma humano, algunos de éstos se relacionan con las infecciones⁴¹. También estas alteraciones se han propuesto en la génesis del SRI, particularmente antígeno leucocitario humano (HLA)-B44, A2, DR4 y polimorfismos del gen *IL12B* que codifica la IL-12 p40 en el SRI por el virus herpéticos. Otras, en los genes de las citocinas TNF- α -308² y la IL-6-174^G con la SRI micobacteriano³⁷.

Otros aspectos menos aclarados en la patogenia del síndrome de reconstitución inmunológica

Hay un conocimiento limitado acerca de si esta entidad clínica se trata de una «enfermedad anatómicamente compartimentalizada» porque la respuesta inmunopatológica se localiza en un órgano específico, como el pulmón, el cerebro, el tracto uveal o el dermatoma, o si es una enfermedad sistémica con predilección por algunas estructuras como puede ocurrir en el SRI micobacteriano^{13,19}.

Además, hay incertidumbre sobre la temporalidad en que ocurre este fenómeno. Actualmente se observa la tendencia de diferenciar 2 patrones fisiopatológicos del SRI: el precoz y el tardío. En el primero, la enfermedad se desencadena en los primeros 3 meses de iniciado el TARGA y generalmente representa la respuesta del sistema inmunitario restaurado ante una infección recientemente diagnosticada, para la cual el enfermo ha iniciado un tratamiento, o ante una infección quiescente y subclínica que ahora se manifiesta^{12,23,42}. Esta modalidad fisiopatológica se ha documentado bien en la infección por *M. tuberculosis*^{23,43–45}, principalmente en las primeras semanas de iniciado el TARGA respecto al tratamiento anti-TB^{15,44}, y en mayor relación temporal con ésta que con el tratamiento específico para la TB²⁶.

El segundo patrón traduce una respuesta directa a antígenos de patógenos no viables. Se ha observado con frecuencia en la infección por *C. neoformans*, que se manifiesta por adenitis necrosante y meningitis con cultivos negativos, que en algunos artículos se ha denominado criptococosis tardía^{13,22,46}. También hay descripciones semejantes en la infección por CMV, como la uveítis por reconstitución inmunitaria¹³. Observaciones recientes, sin embargo, han fomentado la duda de si esta modalidad puede representar un defecto inmunitario parcialmente corregido y han documentado la presencia de microorganismos viables^{12,42}.

Factores de riesgo del síndrome de reconstitución inmunológica

Los factores de riesgo del SRI varían entre los individuos, las regiones y las etiologías^{12–17,44,46–48}, por lo que resulta complejo hacer uniformes los argumentos en el contexto de una revisión. Tentativamente, la figura 1 articula los factores epidemiológicos, clínicos, etiológicos e inmunopatogénicos, en los que se ha nombrado hipótesis de integración multifactorial. Varios de estos aspectos se destacan en otros acápites del manuscrito. No obstante, se enfatizará en los más discutidos en la literatura médica consultada.

El SRI ocurre con mayor frecuencia en los pacientes que inician el TARGA marcadamente inmunodeprimidos^{37,39}. El grado de afectación de la inmunidad celular tiene que ver con varios elementos en los cuales la mayoría de los autores están de acuerdo: mayor riesgo de IO, estado inflamatorio residual, disfunción persistente de células T y disrupción de los mecanismos homeostáticos reguladores^{37–40}. Raramente el SRI tiene lugar en individuos que inician el tratamiento con recuento de LTCD4⁺ mayor o igual a 350 células³⁷.

La respuesta virológica al TARGA se ha correlacionado con el desarrollo del SRI, sobre todo en aquellos individuos en que la CVP del VIH desciende más de 2 logaritmos de copias/ml a los 90 días

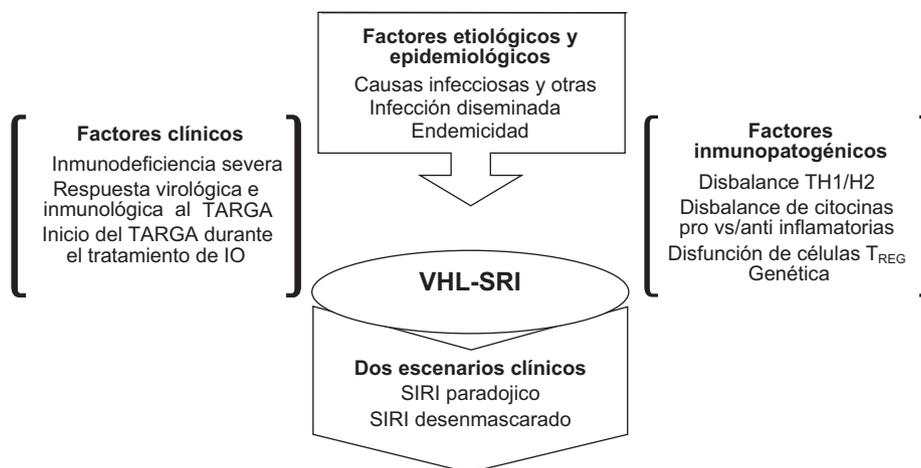


Figura 1. Integración de múltiples factores relacionados con el desarrollo del síndrome de reconstitución inmunológica en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 1

Causas infecciosas y no infecciosas relacionadas con el síndrome de reconstitución inmunológica en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana^{11,13,22,82,101,108,118}

Infecciosas	No infecciosas
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Linfomas
<i>Mycobacterium leprae</i>	Sarcoidosis
<i>Mycobacterium avium</i> complex	Enfermedad de Graves-Basedow
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Lupus eritematoso sistémico
<i>Leishmania major</i>	Artritis reumatoide
<i>Schistosoma</i> spp.	Vasculitis sistémicas
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Polimiositis
<i>Toxoplasma gondii</i>	Policondritis recidivante
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Síndrome de Reiter
Citomegalovirus	Síndrome de Guillain-Barré
Virus del herpes simple	Enfermedad de Castleman
Virus del herpes humano-8	Preeclampsia
Virus de la varicela-zoster	Intolerancia al pigmento de tatuajes
Virus del papiloma humano	Enfermedad de Peyronie
Hepatitis B y hepatitis C	Foliculitis eosinofílica
Virus JC (LMP)	Dermatofibromas eruptivos
Poxvirus (<i>Moluscum contagiosum</i>)	Sinusitis (formas pseudotumorales)
<i>Bartonella henselae</i>	Apendicitis
Microsporidiosis	Colecistitis
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Alopecia universal
<i>Penicillium marneffe</i>	Reacciones alérgicas e hiperérgicas

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

de iniciado el tratamiento antirretrovírico^{15,37,49}. Esta medición parece tener mayor importancia en los pacientes pretratados con TARGA, incluso aquéllos con resistencia preexistente, que posteriormente responden a un determinado esquema de TARVAE^{37,49}.

Otro aspecto para destacar es la relación del SRI con la carga de antígenos microbianos presente en cada enfermo. Así, el SRI se ha asociado al antecedente de IO, a la existencia de enfermedad diseminada (bacteriemia, fungemia, viremia, etc.) y a la identificación de títulos elevados de antígenos microbianos en líquidos corporales^{15,37,46}. Estas observaciones motivaron que algunos expertos recomendaran dilatar el inicio del TARGA durante el tratamiento de algunas infecciones activas, como TB, *P. jirovecii* y micosis, a modo de evitar uno de los espectros clínicos del SRI: el empeoramiento paradójico de los enfermos cuando se tratan por la IO y el VIH al unísono^{37,39,50}. De tal manera, el momento en que se inicie el TARGA respecto al tratamiento de la IO es otro de los temas debatidos en relación con la ocurrencia de este síndrome^{37,47,50}.

Tabla 2

Clasificación etiológica del síndrome de reconstitución inmunológica en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Clasificación etiológica
I. SRI infeccioso
II. SRI autoinmune
III. SRI sarcoideo
IV. SRI tumoral
V. SRI asociado a la gestación
VI. Otras variantes del SRI

SRI: síndrome de reconstitución inmunológica.

La **tabla 1** enumera los procesos patológicos infecciosos o no que se han relacionado con el SRI. De éstos se derivó la clasificación etiológica propuesta por los autores de esta revisión (**tabla 2**).

Crterios diagnósticos del síndrome de reconstitución inmunológica

Las definiciones presentadas en las **tablas 3 y 4** se basaron en las observaciones de series de casos. En ambas hay 2 criterios homogéneos en relación con la supresión de la viremia del VIH y el aumento del número de LTCD4+. Se ausentan de las clasificaciones otras formas del SRI, como las autoinmunitarias. Tal vez podría ser necesario incluir en las definiciones pruebas diagnósticas como los cultivos, la reacción en cadena de la polimerasa y las técnicas de aglutinación con látex, mencionadas en algunas series revisadas^{13,22,42}, de modo que se pueda dilucidar entre infección activa y respuesta inflamatoria. Sin embargo, representan una guía para el clínico y un intento de uniformar las decisiones en esta complicación asociada con el TARGA.

Particularmente, en relación con el SRI por TB, en noviembre del año 2006, alrededor de 100 investigadores llegaron al consenso de definirla en 3 categorías: el SIRI paradójico asociado a la TB (en referencia al empeoramiento clínico y radiológico de la TB activa cuando se inicia el TARGA), la TB asociada al tratamiento antirretrovírico (en relación con los casos de TB diagnosticados en los individuos que iniciaron el TARGA) y el SRI asociado a la TB desenmascarada (para definir pacientes con TB subclínica que se manifiestan rápidamente luego del TARGA)⁵.

Probablemente la definición más acertada para el internista resulte de diferenciar 2 escenarios clínicos^{37,38,51}:

Tabla 3

Definición diagnóstica del síndrome de reconstitución inmunológica en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: Shelburne et al⁸

<p><i>VIH positivo</i></p> <p>Presencia del TARGA</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de las concentraciones iniciales del ARN y del VIH ● Aumento del recuento inicial de LTCD4+ <p>Síntomas clínicos indicativos de proceso inflamatorio</p> <p>Curso clínico no relacionado con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Evolución clínica de la IO previamente diagnosticada ● Evolución clínica de una nueva IO ● Toxicidad farmacológica

ARN: ácido ribonucleico; IO: infección oportunista; LTCD4+: linfocitos T CD4+; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 4

Definición diagnóstica del síndrome de reconstitución inmunológica en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: French et al¹³

<p>Criterios mayores*</p> <p>A. Presentación atípica de las IO o de los tumores en pacientes con respuesta al TARGA</p> <p>a) Enfermedad localizada (p. ej. en el ganglio linfático, el hígado y el bazo)</p> <p>b) Reacción inflamatoria exagerada</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fiebre grave con exclusión de otras causas ● Lesiones dolorosas <p>c) Respuesta inflamatoria atípica en los tejidos o en los órganos afectados</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Granulomas, supuración y necrosis ● Infiltrado inflamatorio celular linfocítico perivascular <p>d) Progresión de la disfunción de los órganos o el agrandamiento de las lesiones preexistentes después de una buena respuesta al tratamiento específico para el microorganismo antes de iniciar el TARGA, están excluidas la toxicidad del tratamiento y una nueva EI</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Desarrollo o aumento de las lesiones cerebrales ocupativas de espacio después del tratamiento para <i>Criptococosis</i> o NTX ● Neumonitis progresiva o desarrollo de neumonía organizada después del tratamiento para TBP o para PCP ● Comienzo o empeoramiento de uveítis o vitritis después de la resolución de una retinitis por CMV ● Fiebre y citopenia después del tratamiento para <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> ● Agrandamiento de las lesiones del sarcoma de Kaposi y subsiguiente mejoría o resolución sin utilizar radioterapia, quimioterapia sistémica o tratamiento intralesional <p>B. Disminución del ARN plasmático del VIH (CVP) mayor de 1 logaritmo₁₀ copias/ml</p> <p>Criterios menores</p> <p>Aumento del recuento de los LTCD4+ luego del TARGA</p> <p>Incremento de la respuesta inmune antígeno específica (p. ej. la hipersensibilidad retardada contra los antígenos micobacterianos)</p> <p>Resolución espontánea de la enfermedad sin tratamiento antimicrobiano específico o quimioterapia antitumoral con la continuación del TARGA</p>
--

ARN: ácido ribonucleico; CMV: citomegalovirus; CVP: carga vírica plasmática; EI: enfermedad infecciosa; IO: infección oportunista; LTCD4+: linfocitos T CD4+; NTX: neurotoxoplasmosis; PCP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TBP: tuberculosis pulmonar.

* El diagnóstico se realiza ante la presencia de los criterios A y B, o A y al menos 2 menores.

El SRI paradójico: si hay empeoramiento o recaída de una IO u otra etiología, tratada o bajo tratamiento. El estado inflamatorio depende de un mecanismo inmunológico aberrante, aun en presencia de respuesta al tratamiento etiológico específico.

El SRI desmascarado: si hay presentación acelerada de IO u otra etiología que se encontraba latente o subclínica cuando

comenzó el TARGA. En este caso amerita enfatizar en la importancia de la identificación de estas causas previo a iniciar el tratamiento para la infección por VIH así como en la necesidad de pruebas diagnósticas de elevadas sensibilidad y especificidad para este propósito.

Un aspecto que suscita gran interés en los últimos años es el uso de biomarcadores de inflamación como predictores de riesgo del SRI. Algunos estudios han utilizado mediciones de IL-6, IFN- γ y proteína C reactiva, con importantes observaciones³⁷. Sin embargo, la heterogeneidad etiológica e inmunopatogénica del síndrome limitan la generalización de estas determinaciones en la práctica clínica cotidiana.

Características clínicas de los síndromes de reconstitución inmunológica más frecuentes

Síndromes de reconstitución inmunológica infecciosos

Síndromes de reconstitución inmunológica micobacterianos

El SRI por *M. avium* complex fue el primero que se describió y se relacionó con la monoterapia con AZT¹⁰. Desde aquella comunicación, la enfermedad es predominantemente localizada, caracterizada por linfadenitis (mesentéricas, mediastinales y axilares) que pueden supurar, dar fiebre, provocar lesiones dolorosas y masas inflamatorias granulomatosas que tienden a localizarse en los bronquios y en la cavidad peritoneal^{10,13,16,22}. También se ha manifestado en localizaciones inusuales como la piel (nódulos), y como piomiositis, abscesos cutáneos, osteomielitis, bursitis y enfermedad de Addison^{22,52,53}. Un estudio encontró linfadenitis cervical con intensa hipercalcemia¹⁵. En la mayor parte de los casos descritos en la literatura médica se desarrolló SRI por *M. avium* complex en los primeros 2 meses de iniciado el TARGA, generalmente entre la segunda y la tercera semana. La enfermedad coincidió con ascenso del recuento de LTCD4+ por el TARGA y la positivización de las pruebas de hipersensibilidad cutánea a antígenos micobacterianos^{13,16}. El estudio histológico de los ganglios linfáticos y las masas inflamatorias evidenció inflamación granulomatosa y *M. avium* complex pudo cultivarse de las lesiones pero no de la sangre^{13,22}. Varias investigaciones han señalado la utilidad de la prednisolona para el control de las linfadenopatías dolorosas^{16,22}.

El SRI se ha descrito en otras infecciones micobacterianas, particularmente un caso de linfadenitis por el bacilo de Calmette-Guerin en un niño VIH positivo que inició un tratamiento antirretrovírico⁵⁴. Recientemente se publicó el primer caso de respuesta paradójica en la infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus*⁵⁵.

El más paradigmático y probablemente más controvertido de los SRI es el relacionado con la infección por *M. tuberculosis*. Tal vez, esto está en relación con la peculiar interacción patogénica que ocurre entre *M. tuberculosis* y el VIH, que a diferencia de otras IO, se caracteriza por la prolongada activación inmunitaria inducida por la TB y la persistencia de la replicación vírica luego del tratamiento anti-TB exitoso⁵⁶.

Robert Koch en 1880 realizó el primer reporte de reacciones al tratamiento de la TB, en lo que desde aquella fecha pudo tratarse de una reacción dependiente de la respuesta inmunitaria. Esto sucedió cuando intentó tratar enfermos de TB con la inyección de grandes cantidades de bacilos tuberculosos muertos (antigua PT de Koch), y se caracterizó por fiebre elevada, lesiones ulcerativas y elevada morbimortalidad⁵⁷.

En el contexto del VIH, Narita et al²⁶ realizaron la primera y la más detallada descripción clínica del SRI por *M. tuberculosis*. Estos investigadores identificaron que el síndrome fue más frecuente en el grupo de los enfermos con TB que inició el TARGA, respecto a los

individuos VIH positivos con TB sin tratamiento antirretrovírico y a tuberculosos VIH negativos. Las principales características clínicas descritas en el estudio fueron fiebre hética, linfadenopatías intratorácicas con o sin infiltrados radiológicos pulmonares, linfadenopatías cervicales y derrames pleurales. Las manifestaciones clínicas se relacionaron con la positividad de la PT y la disminución de la CVP, y tuvieron más relación temporal con el inicio del tratamiento antirretrovírico que con el tratamiento anti-TB²⁶. Posteriormente, numerosas comunicaciones científicas han señalado similitudes características, incluidas las formas graves de distrés respiratorio^{15,30,58–60}. Breen et al encontraron que esta situación clínica fue más frecuente en los pacientes con TB diseminada y en los pacientes que comenzaron el TARGA en las 6 semanas posteriores al tratamiento anti-TB; sin embargo, no se asoció a la CVP y el recuento de LTCD4+ en el diagnóstico, ni con la modificación de este recuento por el TARGA⁴⁴.

De manera general se ha planteado que la enfermedad extratorácica es menos frecuente. Lawn et al demostraron participación pulmonar en el 84%, pero las manifestaciones intraabdominales no fueron infrecuentes (37%)⁴⁷. Recientemente, algunas publicaciones reportaron localizaciones inusuales del SRI por TB, entre las que destacan meningitis con cultivos negativos, empeoramiento paradójico de tuberculomas cerebrales^{52,61}, cerebritis localizada, vasculitis del sistema nervioso central, hipertensión endocraneana⁴², afectación hepatoesplénica y disfunción renal aguda^{7,42,62,63}.

En Cuba, el SRI se identificó con fiebre elevada, derrame pleural y linfadenitis cervical, que reaparecieron después de una excelente respuesta al tratamiento anti-TB. La totalidad de los enfermos mantuvieron ambos tratamientos y ninguno falleció por complicaciones inherentes al SRI²¹.

En una cohorte retrospectiva de individuos que recibían TARGA en el Reino Unido se identificó que la TB ocurrió en uno de cada 5 pacientes con tratamiento para la infección por VIH, y el SRI fue más común en los pacientes en los que se desarrolló la TB tempranamente (media 41 días) y con marcada inmunodepresión⁶⁴. A partir de estas observaciones se ha postulado la existencia de un «fenotipo inflamatorio» en los casos que manifiestan la forma temprana del SRI por *M. tuberculosis*. Entonces, los cuadros clínicos de TB en los pacientes con TARGA podrían indicar los efectos de este tratamiento en la amplificación clínica de la TB, principalmente en regiones de elevada endemicidad, más aún si se identificó el 85% de los enfermos de este grupo con cultivo positivo para *M. tuberculosis*⁶⁴.

El mecanismo por el que la TB ocurre precoz o tardíamente en los pacientes con TARGA y la existencia del SRI asociado a la TB en presencia del cultivo positivo para *M. tuberculosis* son aspectos no totalmente dilucidados. Por otra parte, la posibilidad de confundir esta situación clínica con el fracaso y las toxicidades terapéuticas, la TB resistente a múltiples drogas (TB-MDR) u otras IO con participación pulmonar son un elemento para considerar en estos casos.

Hay SRI en asociación con la infección por *M. leprae*. Desde el año 2003, cuando se reportó el primer caso, varios se han descrito fundamentalmente en la India, Sudamérica y África^{14,65}. En la mayoría de los pacientes provoca la presentación clínica de la lepra con una reacción aguda en las lesiones, que puede resultar en la pérdida rápida de la función nerviosa. Esta forma de SRI debe sospecharse ante todo individuo que durante los primeros meses de iniciado el tratamiento para el VIH presente lesiones cutáneas eritematosas o edematosas con pérdida de la función nerviosa periférica demostrada por anestesia o debilidad muscular. Se cree que el síndrome relacionado con la lepra depende más de infecciones subclínicas desenmascaradas que de nuevas infecciones¹⁶.

Batista et al reportaron 2 casos de reacción leprosa de tipo 1 como expresión clínica del SRI luego del TARGA. En ambos casos y en la literatura médica consultada por los autores, las manifes-

taciones clínicas incluyeron ulceración y formas inusuales de presentación. También describieron incremento de la respuesta inmunitaria celular y granulomatosa específica de la infección micobacteriana en uno de los casos con reacción positiva a la lepromina⁶⁶.

Síndromes de reconstitución inmunológica por infecciones micóticas

El SRI asociado a infecciones por *C. neoformans* se observó inicialmente en los pacientes que presentaban episodios recurrentes de meningitis criptocócica durante las primeras semanas del TARGA¹³. Esto aconteció en los individuos con recuentos de LTCD4+ menores a 50 células, que tuvieron respuesta inmunológica y virológica al TARGA, caracterizado por una intensa reacción celular en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y por cultivos positivos para *C. neoformans*. También se han descrito episodios recurrentes de meningitis con cultivos negativos, linfadenitis inflamatoria, neumonitis necrosante, criptococoma y absceso intramedular⁶⁷. Algunos factores asociados al SRI criptocócico son comunes a los descritos en la TB, como enfermedad diseminada, inmunodeficiencia grave e inicio del TARGA en los 2 primeros meses del tratamiento antifúngico. Otros factores más característicos han sido títulos elevados de antígeno de *C. neoformans* en el LCR y persistencia de cultivo positivo en la segunda semana del tratamiento antimicótico sistémico^{46,68}.

Las manifestaciones clínicas son las de un síndrome neurológico infeccioso, algunas graves. Los estudios imagenológicos, particularmente la resonancia magnética (RM), pueden mostrar microabscesos difusos cerebrales, edema marcado y captación anormal del contraste en los espacios de Virchow-Robin. A diferencia de la clásica meningitis criptocócica, la que acompaña al SRI, se caracteriza por mayor presión de apertura, mayor glucorraquia y pleocitosis del LCR⁶⁷. Fuera del sistema nervioso central, el agrandamiento de los ganglios linfáticos, que pueden afectar el mediastino, es el hallazgo más frecuente^{13,46}. Los estudios histológicos generalmente muestran inflamación granulomatosa con o sin necrosis y predominio de macrófagos CD68+ en la biopsia de nódulo pulmonar⁴⁶.

Algunos investigadores se inclinan a establecer 2 patrones fisiopatológicos del SRI criptocócico en individuos VIH positivos^{13,46}. El primero, denominado precoz, puede obedecer a una reacción aguda a una infección subclínica que se exterioriza tempranamente luego del TARGA. En este caso, la meningitis cursa con cultivos de LCR o sangre positivos^{13,46} y el tratamiento antifúngico está indicado. En algunos casos con recidivas de meningitis por *C. neoformans* se ha demostrado superposición del SRI y resistencia al fluconazol, como se ha descrito también en la TB⁶⁸.

El patrón tardío es predominantemente linfadenopático y de localización mediastinal, cervical e intraabdominal. El hallazgo histológico coincide con inflamación granulomatosa, necrosis y supuración, que puede estar asociada a hipercalcemia sanguínea¹³. También se ha diagnosticado meningitis aséptica con hipertensión endocraneana y masas cerebrales inflamatorias. En esta vertiente del SRI por *C. neoformans* la respuesta inflamatoria crónica puede ser secundaria a antígenos capsulares o levaduras no viables y tiene lugar hasta 15 meses posteriores al inicio del TARGA^{13,15,67,68}.

El SRI se ha descrito en la infección por *Histoplasma capsulatum*⁶⁹. Recientemente, Breton et al reportaron 4 pacientes que tuvieron manifestaciones clínicas no comunes en el curso de histoplasmosis diseminada. Las principales fueron abscesos hepáticos, linfadenitis compresiva, obstrucción intestinal, uveítis y artritis. La mediana de tiempo desde el inicio del TARGA fue de 45 días y los casos mostraron un incremento de 106 células (mediana) en el recuento de LTCD4+⁷⁰.

*Síndrome de reconstitución inmunológica asociado a *Pneumocystis jirovecii**

También el SRI se ha relacionado con *P. jirovecii*^{11,17}. Wisley et al en Francia y Dean et al en el Reino Unido^{71,72} han realizado los 2 reportes más destacados en la literatura médica. En ambos casos se trató de respuestas paradójicas (fiebre, insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares en parches) en pacientes que habían mejorado con tratamiento anti-*P. jirovecii*; suspendieron los corticoides e iniciaron el TARGA. El tratamiento para el VIH se introdujo precozmente luego del diagnóstico de *P. jirovecii* y el SRI ocurrió en las primeras 2 semanas de iniciado el TARGA. Los enfermos estaban marcadamente inmunodeprimidos y disminuyeron la CVP en 2,87 logaritmo₁₀ luego del tratamiento anti-retrovírico⁷². El estudio citohistológico de las muestras obtenidas por broncoscopia con lavado broncoalveolar evidenció una reacción inflamatoria grave con persistencia de escasos quistes de *P. jirovecii*⁷¹. La totalidad de los enfermos mejoraron con el reinicio del tratamiento esteroideo^{71,72}. Situaciones clínicas como la *P. jirovecii* resistente a cotrimoxazol, la superinfección pulmonar y la toxicidad inducida por fármacos deben excluirse antes de diagnosticar SRI.

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado a citomegalovirus

En el SRI por CMV se han diferenciado 2 vertientes: la temprana, que generalmente coincide con los 3 primeros meses de iniciado el TARGA y su manifestación clínica principal es la retinitis de novo o recidivante, y la tardía, caracterizada por uveítis y vitritis por restauración inmunológica^{12,13,22}. Esta entidad es más frecuente en pacientes VIH positivos con menos de 50 LTCD4+, que luego del aumento del recuento (más de 100 células × mm³) por el TARGA suspenden la profilaxis secundaria para el CMV¹⁶. Tanto la recidiva como el primer episodio de retinitis en individuos que aumentaron el recuento de LTCD4+ pueden ser el resultado de la respuesta inmunitaria exuberante contra una infección persistente o subclínica por CMV¹⁶. Una reciente comunicación describió pancolitis grave perforativa secundaria a la reactivación de la infección por CMV en un individuo que inició el TARGA⁷³.

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la hepatitis B y al virus de la hepatitis C

La hepatitis B como SRI se identificó en el 9% de una cohorte retrospectiva de individuos VIH positivos con TARGA en el Reino Unido¹³. También se han comunicado episodios de hepatitis vírica aguda en individuos coinfectados luego de 5 a 12 semanas de iniciado el tratamiento antirretrovírico²². El virus de la hepatitis B (VHB) puede permanecer en forma episódica latente durante su ciclo replicativo y la restauración de la respuesta CTL mediada por los LTCD8+ en el hígado podría indicar las manifestaciones clínicas reportadas. En la mayoría de los casos, la clínica coincide con la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del VHB en el suero de los pacientes²². Lok et al consideraron que el riesgo de SRI por el VHB es mayor durante el ascenso del recuento de LTCD4+ por el TARGA, e indicaron no suspender el tratamiento para la hepatitis B cuando se inicia o se cambia un régimen de TARGA⁷⁴.

Respecto a la hepatitis C, se han publicado casos de individuos coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC) y con el VIH en los que se desarrollaron manifestaciones clínicas de hepatitis aguda con concentraciones detectables de ácido ribonucleico y de VHC poco después de incorporado el TARGA^{75,76}. Recientemente, Kim et al publicaron 2 casos de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con viremia indetectable del VHC, que desencadenaron hepatitis clínica y aumentos marcados de las transaminasas y la viremia del VHC durante los 4 meses posteriores al comienzo del

tratamiento para el VIH⁷⁷. Estos autores plantearon 2 hipótesis como posibles argumentos: la expresión clínica de una infección hepática leve persistente por el VHC a partir de la restauración de la respuesta CTL y VHC-específica por el TARGA y, como alternativa, que la restauración de la población de linfocitos T hepáticos puede favorecer la replicación de variantes del VHC encubiertas en estas células⁷⁷. Sin embargo, el papel del SRI en el daño hepático y el desarrollo precoz de cirrosis hepática está poco aclarado⁷⁶.

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC

La LMP es una encefalopatía desmielinizante de curso subagudo causada por poliomavirus JC, para la que el único tratamiento eficaz es el TARGA^{13,78}. No obstante, se han descrito el comienzo o el empeoramiento de déficits neurológicos poco tiempo después de iniciado el TARGA, con hallazgos en las RM indicativos de LMP. Cinque et al encontraron que el 18% de los pacientes con antecedentes de LMP experimentaban exacerbación alrededor de la nonagésima semana de iniciado el TARGA⁷⁹. Los pacientes sin este tratamiento previo tuvieron peor pronóstico, con progresión de las lesiones de LMP⁷⁹. El estudio histológico cerebral en un caso evidenció extensa desmielinización, infiltrado mononuclear perivascular y oligodendrocitos reactivos al antígeno de poliovirus. La RM con gadolinio permite demostrar agrandamiento periférico de las lesiones hipodensas²². La detección del ADN vírico en el LCR puede ser de utilidad, aunque la sensibilidad alcanza el 75%. La combinación de los elementos clínicos con los hallazgos en la RM puede ser suficiente⁴².

Tan et al publicaron un estudio que caracterizó a 54 pacientes con SRI relacionado con LMP, 36 de ellos manifestaron el síndrome simultáneamente a la LMP y el resto presentó empeoramiento de una LMP preexistente. En el segundo grupo de casos, el SRI fue más precoz, las imágenes cerebrales en la RM fueron mayores y la mortalidad fue superior al resto. Los corticoides se utilizaron en 12 enfermos, de los cuales 7 sobrevivieron⁸⁰. También, Venkataramana et al describieron 3 casos con manifestaciones neurológicas en el curso del TARGA, particularmente un paciente en el que se desarrolló un síndrome demencial progresivo, con subsiguiente deterioro, coma e infiltrado cerebral masivo de los LTCD8+. Este caso mejoró luego del uso de corticoides y de las modificaciones del TARGA⁸¹.

Las alteraciones neurológicas que acompañan a la infección por VIH son diversas y tienden a crear confusión diagnóstica. Luego de la generalización del TARGA se han descrito episodios clínicos de encefalitis, encefalomiелitis aguda desmielinizante, cerebritis local que responde a esteroides, que deben incluirse entre los diagnósticos diferenciales. En la mayoría de éstos no se demostró el patógeno causal y también se justificaron por la reconstitución inmunológica^{16,42}.

Otros síndromes de reconstitución inmunológica infecciosos

La restauración de la respuesta inmunitaria por el TARGA ha facilitado la expresión clínica de otras infecciones víricas, fundamentalmente con síndromes dermatológicos exuberantes. Éstos incluyen VVZ, enfermedad mucocutánea por el VHS, lesiones por *Moluscum contagiosum* y por *Leishmania major*^{13,16,17}. Particularmente, el SRI por VVZ se ha correlacionado con el porcentaje de LTCD8+ en el momento del diagnóstico y luego del TARGA²².

Cada día son más frecuentes las descripciones del SRI en el curso de las EI. En fecha reciente se enumeraron las infecciones por *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma* sp. y *Penicillium marneffei*^{82,83}. Sriaroon et al publicaron un caso de peritonitis granulomatosa en un paciente VIH positivo con infección por *Microsporidium* y excelente respuesta virológica al TARGA. Aunque

el microorganismo se identificó en heces fecales y se trató al paciente con albendazol, la histología peritoneal mostró inflamación granulomatosa sin microorganismos, hallazgo que apoya el diagnóstico del SRI⁸⁴.

A pesar de que la infección por *Treponema pallidum* puede ser una de las etiologías infecciosas del SRI, en la literatura médica consultada no se encontró comunicación al respecto. Hay publicaciones sobre localizaciones inusuales de la enfermedad en los individuos infectados por VIH: vitritis y neuritis óptica bilateral; sin embargo, los autores no mencionan el SRI como argumento de estas manifestaciones, de otro modo destacan la importancia del TARGA y la restauración de la respuesta inmunitaria en aminorar las complicaciones neurológicas de la sífilis^{85,86}.

Síndrome de reconstitución inmunológica autoinmunitaria

Algunas enfermedades de etiología autoinmunitaria, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis y la enfermedad de Still de comienzo en el adulto, se han manifestado luego de la introducción del tratamiento antirretrovírico^{13,87}. También el SRI se ha relacionado con el síndrome de Guillain-Barré⁸⁸ y con menor frecuencia con las enfermedades de Graves Basedow y policondritis recidivante¹³. O'Leary et al recientemente publicaron el primer caso reconocido en la literatura médica de hepatitis autoinmunitaria en un individuo con infección por VIH, tratamiento antirretrovírico y pruebas de reconstitución inmunológica. Los autores hicieron alusión a la alteración de la tolerancia inmunológica periférica inducida por el TARVAE como una de las posibles explicaciones⁸⁹.

Es conocido que la infección crónica por VIH conduce a alteraciones de la inmunidad adaptativa dependiente de anticuerpo, en cierta medida secundarias a la persistente estimulación antigénica⁹⁰; no obstante, la fundamentación del desencadenamiento de trastornos autoinmunitarios por el TARVAE no está totalmente aclarada. Probablemente obedezca a múltiples factores y se suma la disregulación de las citocinas y de la función tímica durante la reconstitución inmunológica¹³.

Síndrome de reconstitución inmunológica sarcoideo

Esta forma de SRI en los individuos VIH positivos se ha descrito antes y después del TARGA como una enfermedad granulomatosa sistémica con predominante participación pulmonar¹³. La legendaria enfermedad es una paradoja inmunológica en sí, pues depende de LTCD4+ con actividad Th1 para la formación de granulomas; sin embargo, puede cursar con anergia a la PT⁹¹. Uno de los casos reportados en la literatura médica presentó tos, disnea y nódulos subcutáneos en los antebrazos. Los estudios de imágenes demostraron infiltrado reticulonodulillar pulmonar, adenopatías hiliares, sin manifestaciones clínicas indicativas de afectación visceral extratorácica⁹². El SRI sarcoideo aparece tardíamente en comparación con otras enfermedades granulomatosas, como las micobacterianas, generalmente varios meses después de iniciado el TARGA^{13,92}. La enfermedad se autolimita en la mayoría de los pacientes, pero el tratamiento esteroideo puede ser necesario en determinados casos⁹². A pesar de la escasa frecuencia, el clínico debe incluir el SRI sarcoideo entre los diagnósticos diferenciales de otras más comunes como las asociadas a *M. tuberculosis*, *M. avium* complex o linfomas.

Síndrome de reconstitución inmunológica tumoral

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia más frecuente en individuos VIH positivos y probablemente sobre la que más

impacto ha tenido el TARGA en términos de reducir la incidencia y la mortalidad¹¹. La enfermedad es predominantemente cutaneomucosa y sólo en el 15% de los casos hay afectación de órganos internos. En presencia de la reconstitución inmunológica por el tratamiento, se han descrito formas inusuales y fatales con extensa afectación pulmonar y ganglionar^{93–95}. Los enfermos pueden fallecer de insuficiencia respiratoria y radiológicamente son frecuentes el derrame pleural y las opacidades de aspecto nodular o infiltrativo en localización peribroncovascular^{11,93}.

Se desconoce si estas observaciones obedecen a la reconstitución inmunológica específica para el virus herpes humano-8 (HVH-8), agente etiológico de la enfermedad, o si se trata de una disregulación de citocinas inducida por el TARGA, que provoca la angioproliferación y la tumorigénesis^{13,96,97}. La realidad es que persisten casos del SK a pesar de la efectividad del TARGA, lo que genera importantes interrogantes acerca del control de la infección por HVH-8, la progresión de la enfermedad y el papel del SRI en estas observaciones⁹⁷.

Otras formas de síndrome de reconstitución inmunológica tumoral

Hay anecdóticas comunicaciones de SRI relacionado con la enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma no hodgkiniano y linfoma primario de cavidades^{11,13,22,97}.

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado a la gestación

Se propone esta variante del SRI en mujeres seropositivas al VIH y se considera la ya mencionada asociación al embarazo y al puerperio con el desarrollo o el empeoramiento de las EI y las enfermedades autoinmunitarias¹. Los cambios inmunológicos relacionados con la gestación como mecanismo fisiológico para tolerar el feto pueden modificarse en presencia de la replicación vírica y de la inmunodeficiencia que ataña al sida. La preeclampsia se ha propuesto entre las consecuencias del SRI en gestantes seropositivas con TARGA⁹⁸. No obstante, la mayoría de las comunicaciones destacan el impacto positivo del tratamiento en la morbilidad materna y perinatal de las mujeres VIH positivas^{99,100}. En realidad, hay desconocimiento acerca de si ciertas complicaciones de la gestación en estas mujeres pueden obedecer al SRI y en qué medida dependen de la restauración de la inmunidad inducida por el tratamiento o de los complejos cambios inmunológicos y hormonales que acompañan al embarazo¹⁰⁰.

Otras variantes del síndrome de reconstitución inmunológica

Se han descrito formas inusuales del SRI con un mecanismo fisiopatológico aún incierto. Entre éstas se encuentran la intolerancia al pigmento de los tatuajes, las vasculitis cerebrales, la enfermedad de Peyronie, los dermatofibromas eruptivos múltiples, la queilitis eruptiva, la foliculitis eosinofílica, las formas seudotumorales de sinusitis y el granuloma pulmonar hialinizante, enfermedad pulmonar inflamatoria con gran componente inmunológico, de la que sólo 100 casos se han comunicado en la literatura médica^{1,13,101–103}. También Rogers et al publicaron un caso de miocarditis con insuficiencia cardíaca refractaria en un individuo VIH positivo que tuvo rápida restauración de la inmunidad por el TARGA¹⁰⁴.

Enfoque terapéutico del síndrome de reconstitución inmunológica

Hasta la fecha no hay protocolos uniformes para el tratamiento del SRI. Las observaciones son en su mayoría anecdóticas e

implican un abordaje individualizado más que estandarizado. Luego de esta revisión se pudieron identificar algunos aspectos que pueden orientar la necesidad, la emergencia y el tipo de tratamiento. Entre éstos se mencionan la gravedad clínica, el SRI por EI que se está tratando (empeoramiento paradójico), algunas etiologías infecciosas por *M. tuberculosis*, *M. avium* complex, *P. jirovecii* o CMV, y el patrón temporal del SRI: precoz (microorganismos viables) o tardío (microorganismos no viables), así como la presencia del TARGA antes del diagnóstico de la EI.

Por otra parte, la necesidad de discernir entre la falta de respuesta al tratamiento específico para la EI, la superposición de toxicidades farmacológicas entre los antirretrovíricos y los medicamentos para estas infecciones, o la aparición de una nueva IO impone frecuentes dificultades al enfoque terapéutico del SRI.

Entre las medicaciones que han mostrado utilidad para tratar el SRI destacan los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides (particularmente la prednisona), los inhibidores o bloqueadores del TNF- α (pentoxifilina, talidomida y etanercept) y el rituximab (anticuerpo monoclonal antilinfocitos B CD20+). Un estudio describió el éxito del tratamiento con montelukast (Singulair), un inhibidor de los leucotrienos, y postuló el papel de estos mediadores en la respuesta inflamatoria inducida por el TARGA^{7,11-13,16,105}.

Desde la óptica de esta revisión, el enfoque del SRI puede valorarse desde 2 vertientes:

- El tratamiento preventivo
- El tratamiento del SRI constituido

El tratamiento preventivo (recomendación C-III) incluye varias acciones, no sólo en el plano individual del enfermo, sino también debe abarcar la situación epidemiológica del país o región y, en particular, de la EI. Entre éstas se identificaron:

- 1) Valorar la endemidad de la EI.
- 2) Identificar las coinfecciones múltiples.
- 3) Diagnosticar las IO subclínicas en los individuos marcadamente inmunodeprimidos.
- 4) Profilaxis secundaria en algunas infecciones con independencia del estado inmunológico en regiones de elevada endemidad.
- 5) Disminuir la carga de microorganismos en las IO bajo tratamiento antes de iniciar el TARGA.
- 6) Retardar el inicio del TARGA en ciertas IO bajo tratamiento específico con potencialidad de empeoramiento.

Respecto a dilatar el inicio del TARGA en los individuos sin tratamiento previo, hay varias tendencias y tal vez las más estudiadas han tenido lugar en relación con la TB. La disyuntiva principal radica en ¿hasta qué punto iniciar el TARGA facilitaría el SRI? o ¿en qué medida el retrasar el TARGA implicaría mayor riesgo de progresión a sida y mortalidad?¹⁰⁶. Las pruebas actuales apoyan no demorar la institución del tratamiento antirretrovírico en los pacientes con bajos recuentos de LTCD4+; sin embargo, el momento y la cifra de esta medición para definir el comienzo no está bien definido en investigaciones clínicas controladas^{107,108}.

Particularmente en la TB, el más polémico de los escenarios del SRI cuando ambas infecciones se diagnostican juntas o no hay TARGA antes de la TB, la mayoría de los autores plantean tratar de inmediato la TB y diferir el tratamiento antirretrovírico hasta la cuarta u octava semana del tratamiento anti-TB en enfermos con recuento de LTCD4+ superior a 100 células^{11,30}. Otros hacen esta misma recomendación cuando el recuento celular al diagnosticarse la TB supera las 200 células⁵². Investigadores cubanos propusieron el inicio simultáneo de ambos tratamientos cuando el

recuento de LTCD4+ en el momento del diagnóstico de la TB es menor de 200 células, teniendo en cuenta la elevada y la temprana mortalidad en los casos con recuentos inferiores, así como la ausencia de mortalidad en los pacientes que manifestaron el SRI^{21,109}. Schiffer et al propusieron recientemente la introducción precoz del TARGA en los enfermos con sida y con TB¹¹⁰.

En la actualidad múltiples estudios se encaminan para establecer el momento y los regímenes idóneos para hacer simultáneos el tratamiento anti-TB y el TARGA. Entre éstos amerita mencionar: ANRS 1295 (CAMELIA), AACTG A5221, START, TB-HAART y PART¹¹¹. Una reciente comunicación sobre la cohorte española de la Corono Metropolitana Sureste de Madrid identificó asociación entre el tratamiento simultáneo (TARGA y anti-TB) y el incremento de la supervivencia en los pacientes con ambas enfermedades¹¹². Este alentador resultado en cierta medida aminora los históricos temores durante la primera fase del tratamiento anti-TB en los individuos VIH positivos que iniciaban el TARGA, entre los cuales el SRI no es infrecuente.

La recomendación de postergar el comienzo del TARGA se ha valorado para otras IO bajo tratamiento específico: *P. jirovecii* hasta la tercera semana de iniciado el tratamiento (antimicrobianos y corticoides)^{71,72}; meningitis criptocócica hasta la normalización o negativización microbiológica del LCR⁴⁶, e infección por *M. avium* complex hasta la mejoría sintomática (generalmente de 3 a 4 semanas)^{16,52}.

Sin embargo, luego de los resultados recién publicados del estudio ACTG A5164, se puede recomendar el inicio del TARGA de forma ideal a los 10 o a los 14 días de inicio de la IO y preferentemente antes de los 28 días en los pacientes con IO diferentes de la TB, siempre que no haya complicaciones clínicas que lo limiten (recomendación A-I)¹⁰⁸.

Tratamiento del SRI constituido. En esta situación las disyuntivas radican en:

- Mantener o no el TARGA
Hay consenso en mantenerla siempre que sea posible. Aunque debe valorarse el riesgo de superposición de toxicidades, sobre todo hepática y neurológica^{11,30,107,108}. Algunos casos de LMP por virus JC han mejorado luego de modificaciones de los esquemas del TARGA^{13,113,114}.
- Mantener o no el tratamiento específico para la IO^{30,52,74,107,114,115}
Cuando la IO se está tratando debe mantenerse el tratamiento específico. Igualmente debe iniciarse en el SRI asociado a la EI que se manifiesta precozmente (3 meses) luego del inicio del TARGA y en los relacionados con: *M. tuberculosis*, *M. avium* complex, CMV, *C. neoformans*, VHB, VHC, VHS y VVZ, con mayor importancia ante las pruebas microbiológicas de infección activa.
- Criterios para usar los corticoides y los fármacos AINES
Los datos más claros sobre la eficacia del tratamiento antiinflamatorio coadyuvante obedecen a los corticoides. Una comunicación describió la eficacia del ibuprofeno más el TARGA en curar un caso de SRI asociado a la TB pericárdica¹¹⁶.

Hasta la fecha las indicaciones más evidentes para el uso de prednisona a razón de 1 a 2 mg/kg/día por no más de 6 semanas en el SRI son^{13,16,42,107,117} las siguientes:

- 1) Poliserositis tuberculosa.
- 2) Linfadenitis por *M. tuberculosis* o por *M. avium* complex refractarias al tratamiento específico.
- 3) Insuficiencia respiratoria aguda grave por *P. jirovecii* u otras etiologías.

- 4) Obstrucción de las vías respiratorias por adenopatía o masa inflamatoria.
- 5) Empeoramiento paradójico de tuberculomas.
- 6) LMP por virus JC.
- 7) Meningitis asépticas con hipertensión endocraneana asociada.
- 8) Encefalitis y encefalomiелitis agudas o subagudas asociadas al TARGA.
- 9) Algunas formas de SRI «tardíos» (*C. neoformans* y vitritis por CMV).
- 10) Formas graves de SRI con independencia de la etiología.
- 11) SRI autoinmunitario.
- 12) SRI sarcoideo.

Pronóstico del síndrome de reconstitución inmunológica

Este aspecto es variable en la literatura médica consultada. Aunque en el peor de los escenarios el SRI puede ser mortal, la mayoría de los autores lo consideran una complicación corregible^{30,47,117–119}. El limitado número de individuos estudiados, las particularidades de cada SRI y la carencia de estudios controlados impiden mayor claridad en este sentido. No obstante, las observaciones recientemente publicadas por Murdoch et al indicaron que las manifestaciones del SRI fueron ligeras en el mayor porcentaje de la cohorte y menos del 10% de los pacientes necesitaron suspender el TARGA o utilizar corticoides¹¹⁸. En el estudio realizado por Lawn et al en África subsahariana, el desarrollo del SRI no se asoció a excesivo riesgo de mortalidad, a pesar de que la mayoría de los pacientes tenían elevada morbilidad e inmunodeficiencia avanzada^{47,50}.

Implicaciones futuras del síndrome de reconstitución inmunológica con énfasis en los países de elevada carga de enfermedades infecciosas

El SRI seguirá en ascenso en la medida que el TARGA se generaliza en varias regiones del mundo¹²⁰. Sus consecuencias serán más preocupantes en los países en desarrollo, pues en éstos coexisten 2 de los factores más importantes: la inmunodeficiencia grave y la elevada carga de EI coexistentes^{64,120,121}.

El impacto en estas regiones puede afectar el control epidemiológico de varias EI endémicas asociadas al VIH y sida, particularmente la TB y la lepra^{14,24,121}. Para la TB en cuestión, enfermedad más comúnmente asociada al SRI en estos escenarios, uno de cada 5 de los casos ocurren en individuos con TARGA, lo que parece acontecer cada vez con mayor frecuencia^{64,121,122}. Aunque resulta difícil de comprobar, es posible que un número considerable de los casos de TB diagnosticados en presencia del TARGA obedezca al efecto del SRI sobre infecciones subclínicas o no diagnosticadas preexistentes^{64,111,121,123}. Varias observaciones han indicado que el riesgo de incidencia de TB en personas con 3 años de TARVAE se mantiene superior a la población VIH negativa y a la incidencia global en la comunidad^{24,61,111}. Cuando se suman la superposición de TB-MDR, las toxicidades y las IO concurrentes, el SRI puede poner en peligro el impacto positivo del tratamiento para el VIH en la incidencia de la TB en estas regiones^{111,124}.

Conclusiones

El SRI es una entidad clínica cada vez más frecuente. Los clínicos deben prepararse para el reconocimiento y el abordaje terapéutico de esta complicación, que en ciertas ocasiones y en

determinados individuos puede ser amenazante para la vida. Se requiere de investigaciones clínicas controladas para aclarar varias facetas aún desconocidas del problema, sobre todo, aquellas relacionadas con la definición y los criterios diagnósticos. De otra parte, amerita proseguir con la incorporación y la validación de biomarcadores para ayudar al diagnóstico y establecer el pronóstico en casos puntuales. También los estudios de genética y de genómica indican nuevos horizontes para elucidar la fisiopatología del SRI e identificar los factores de riesgo en grupos de individuos infectados por VIH. Aunque se ha avanzado en las estrategias terapéuticas para determinadas etiologías del SRI, aún es insuficiente el conocimiento en aspectos cruciales para evitar o reducir las consecuencias de esta complicación.

Bibliografía

1. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1192–9.
2. Casadevall A, Pirofski LA. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2003;1:17–24.
3. Cheng VC, Ho PL, Lee RE. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:803–9.
4. Manandhar R, Shrestha N, Butlin CR. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol.* 2002;128:333–8.
5. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycosis; risk factors, pathophysiologic basis and approach to management. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:395–401.
6. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis.* 2000;30:882–92.
7. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1159–66.
8. Shelburne SA, Montes M, Hamill R. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:167–70.
9. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2007. Geneva: UNAIDS/WHO, 07.27E/JC1322E.
10. French MAH, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS.* 1992;6:1293–7.
11. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H, The HOPS investigators. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20:1095–107.
12. Gutiérrez Rodríguez R. Actualizaciones clínico-terapéuticas en infección por el VIH—parte II. Síndrome de reconstitución inmunológica. *Rev Panam Infectol.* 2007;9:51–64.
13. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18:1615–27.
14. Lawn SD, Lockwood DNJ. Leprosy after starting antiretroviral treatment. *BMJ.* 2007;334:217–8.
15. Shelburne AS, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005;19:399–406.
16. French MA, Lenzo N, John M, Mallal AS, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine.* 2000;1:107–15.
17. Ratnam I, Chiu N, Kandala B, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis.* 2006;42:418–27.
18. Park WB, Choe PG, Jo JH, Kim SH, Bang JH, Kim HB, et al. Tuberculosis manifested by immune reconstitution inflammatory syndrome during HAART. *AIDS.* 2007;21:875–7.
19. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Current Opinion Infect Dis.* 2006;19:20–5.
20. Puthanakit T, Aурpibul L, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarit P, et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:599–604.
21. Reyes Corcho A, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Ávila J, Bouza Jiménez Y. Evolución clínica e inmunoviológica de individuos VIH positivos con tuberculosis en Cuba. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2007;20:32–8.
22. De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133:447–54.
23. Lawn SD, Bekker LG, Miller R. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:361–73.

24. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS*. 2005;19:1113–24.
25. Cabrera S, Savio E. Actualizaciones clínico-terapéuticas en infección por el VIH- parte I. Durabilidad del tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes naive. *Rev Panam Infectol*. 2007;9:38–49.
26. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitcheink AE. Paradoxical worsening of TB following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998;158:157–61.
27. Price P, Mathiot N, Krueger R. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol*. 2001;22:279–87.
28. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. When should antiretroviral therapy for HIV be started?. *BMJ*. 2007;334:76–8.
29. NIH/CDC/HIVMA/IDSA. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescent. 2008 June [citado 28 Jul 2008]. Disponible en: URL: <http://AIDSinfo.nih.gov>
30. Kwarra A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: Current status. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:248–57.
31. Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune response to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest*. 2002;122:597–602.
32. Stone SF, Price P, Tay-Kearney M-L, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during highly active antiretroviral therapy-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *J Infect Dis*. 2002;185:1813–7.
33. Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, Chuang EL, Boeckh M, Harrington R, et al. Association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J Infect Dis*. 2002;186:701–5.
34. Martínez E, Gatell J, Moran Y, Aznar E, Buira E, Guelar A, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1510–3.
35. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vázquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med*. 2001;110:605–9.
36. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1142–4.
37. Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Biomark Med*. 2008;2:349–61.
38. French MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome: A reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:101–7.
39. Geng EH, Deeks SG. CD4+ T cell recovery with antiretroviral therapy more than the sum of the parts. *Clin Infect Dis*. 2009;48:362–4.
40. Shankar EM, Vignesh R, Velu V, Murugavel KG, Sekar R, Balakrishnan P, et al. Does CD4+CD25+foxp3+ cell (Treg) and IL-10 profile determine susceptibility to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV disease?. *J Inflammation*. 2008;5:2.
41. Kwiatkowski D. Science, medicine, and the future: Susceptibility to infection. *BMJ*. 2000;321:1061–5.
42. Miller RF, Dave SS, Tang JW, Shaw PJ, Jager HR, Wilkins EGL. Progressive neuropsychiatric problems following institution of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect*. 2005;81:351–7.
43. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnyake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther*. 2005;10:417–22.
44. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2004;59:704–7.
45. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Case definition for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:516–23.
46. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*. 2005;19:1043–9.
47. Lawn ED, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*. 2007;21:335–41.
48. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1639–46.
49. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:456–62.
50. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: A perspective from sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:6–16.
51. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: A disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009;199:437–44.
52. Corti ME, Palmero DJ. Tratamiento antirretroviral en pacientes con sida y micobacteriosis. *Medicina* (Buenos Aires). 2005;65:353–60.
53. Lawn SD, Bicanic TA, Macallan DC. Pyomyositis and cutaneous abscesses due *Mycobacterium avium*: An immune reconstitution manifestation in patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 2004;38:461–3.
54. Sharp MJ, Mallon DFJ. Regional *Bacillus Calmette-Guerin* lymphadenitis after initiating anti-retroviral therapy in an infant with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Ped Infect Dis J*. 1998;17:160–2.
55. Yano S, Kobayashi K, Kato K, Tokuda Y, Ikeda T, Takeyama H. Paradoxical worsening of pulmonary *Mycobacterium abscessus*. *Respir Med*. 2007;101:868–70.
56. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Lawn SD, Hirsch CS, Lupo LD, Butera ST. Dynamic variation in the cellular origin of HIV type 1 during treatment of tuberculosis in dually infected subjects. *AIDS Research and Hum Retrovir*. 2007;23:93–100.
57. Koch R. Weitere Mittheilungen uber ein heilmittel gegen tuberculose. *Dtsch Med Wochenschr*. 1890;16:1029.
58. Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2002;162:97–9.
59. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi E, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest*. 2001;120:193–7.
60. Serra FC, Hadad D, Orofino RL, Marinho F, Lourenco C, Morgado M, et al. Immune reconstitution syndrome in patients treated for HIV and tuberculosis in Rio de Janeiro. *Bras J Infect Dis*. 2007;11:462–5.
61. Lee CH, Lui CC, Liu JW. Immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS with paradoxically deteriorating brain tuberculoma. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:234–9.
62. Miller RF, Shahmanesh M, Talbot MD, Wiselka MJ, Shaw PJ, Bacon C, et al. Progressive symptoms and signs following institution of highly active antiretroviral therapy and subsequent antituberculosis therapy: Immune reconstitution syndrome or infection?. *Sex Transm Infect*. 2006;82:111–6.
63. Verma S, Bhakta H, Nowain A, Kanel G, Squires K. Occult Hepatic Opportunistic Infection (OI) and Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Induced immune reconstitution: An important cause of jaundice in a patient with AIDS. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006;22:1052–3.
64. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?. *AIDS*. 2005;19:2049–50.
65. Lawn SD, Wood R, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: An immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2003;36:e5–6.
66. Batista MB, Porro AM, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MCM, Enokihara MMSS, et al. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS, 2008; 46:56–60.
67. Shelburne SA, Darcourt J, White C, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1049–52.
68. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated Cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: The role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1069–73.
69. Cahn P. Histoplasmosis en pacientes infectados por VIH en la era «HAART». *Enf Emerg*. 2004;6:5–7.
70. Breton G, Adle-Biasette H, Therby A, Ramanoelina J, Choudat L, Bissuel F, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS*. 2006;20:119–21.
71. Wislez M, Bergot E, Antoine M, Parrot A, Carette MF, Mayaud C, et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;164:847–51.
72. Dean GL, Williams DL, Churchill DR, Fisher MJ. Transient clinical deterioration in HIV patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia after starting highly active antiretroviral therapy: Another case of immune restoration inflammatory syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;1670.
73. Von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Ganthard HF. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: An unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008;46:38–40.
74. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507–39.
75. Cooper CL, Cameron DW. Interpretation of undetectable hepatitis C virus RNA levels in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS*. 2004;18:337–8.
76. Cooper CL. De-«Liver»-ing HIV/hepatitis C virus-coinfected patients from antiretroviral hepatotoxicity. *J Infect Dis*. 2007;196:656–8.
77. Kim HN, Harrington R, Shuhart MC, Cook L, Morishima C, Jerome KR, et al. Hepatitis C virus activation in HIV-infected patients. Initiating highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care and STDS*. 2007;21:718–23.
78. Wyen C, Lehmann C, Fatkenheuer G, Hoffmann C. AIDS-related progressive multifocal leucoencephalopathy in the era of HAART: Report of two cases and review of the literature. *AIDS Patient Care and STDS*. 2005;19:486–94.
79. Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, Bestetti A, Fausti C, Bertelli C, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leucoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2001;7:358–63.

80. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009 Jan [citado 28 Ene 2009]. Disponible en: URL: <http://www.neurology.org/cgi/content/abstract/01.wnl.0000343510.08643.74v1?>
81. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, Kerr DA, Irani DN, Griffin JW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology*. 2006;67:383–8.
82. Lawn SD. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following initiation of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:482–8.
83. Gupta S, Mathur P, Maskey D, Wig N, Singh S. Immune restoration syndrome with disseminated *Penicillium marneffei* and cytomegalovirus co-infection in an AIDS patient. *AIDS Res Ther*. 2007;4:21.
84. Sriaroon C, Mayer CA, Chen L, Accurso C, Greene JN, Vincent AL. Diffuse intra-abdominal granulomatous seeding as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with microsporidiosis in a patient with HIV. *AIDS Patient Care and STDS*. 2008;22:611–2.
85. Sousa PL, Wu AP, Kandavel G, Memarzadeh F, McCulley TJ. Vitreitis and movement disorder associated with neurosyphilis and human immunodeficiency virus (HIV) infection: Case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71:717–8.
86. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2008;22:1145–51.
87. Lawson E, Bond K, Churchill D, Walker-Bone K. A case of immune reconstitution syndrome: Adult-onset Still's disease in patient with HIV infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan. [citado 28 Ene 2009]. Disponible en: URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/extract/ken514v1>
88. Piliero PJ, Fish DG, Preston S. Guillain-Barré syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis*. 2003;36:111–4.
89. O' Leary JG, Zachary K, Misdradj J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008;46:e12–4.
90. Stratton R, Slapak G, Mahungu T, Loes SK. Autoimmunity and HIV. HIV infection and AIDS. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:49–56.
91. Foulon G, Wizley M, Naccache JM, Blanc FX, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:418–25.
92. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis in HIV infection: A report and a review of the literature. *Postgrad Med*. 2003;79:535–8.
93. Sánchez AFJ, Moreno MJM, Del Palacio LMA. Sarcoma de Kaposi en paciente con SIDA en el seno del síndrome de reconstitución inmune. *An Med Interna (Madrid)*. 2006;23:95–6.
94. Godoy MC, Rouse H, Brown JA, Phillips P, Forrest DM, Maller NL. Imaging features of pulmonary Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution syndrome. *Am J Roentgenol*. 2007;189:956–65.
95. Connick E, Kane MA, White IE, Ryder J, Campbell TB. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1852–5.
96. Feller L, Lemmer J. Insights pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution inflammatory syndrome-related Kaposi sarcoma. *Infectious Agents and Cancer*. 2008;3:1.
97. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemann disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1209–15.
98. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, De Ruiter A, McThom SA, Hughes AD, et al. Preeclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet*. 2002;360:1152–4.
99. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, Byrne DW, Rebeiro PF, Byram BR, et al. Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2007;196:1044–52.
100. Bansil P, Jamieson DJ, Posner SF, Kourtis AP. Hospitalization of pregnant HIV-infected women in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16:159–62.
101. Fernández-Casado A, Martín-Ezquerro G, Yabenes M, Plana F, Elvira-Betanzos JJ, Herrero-González JE, et al. Progressive suppurative granulomatous nodular eruption in a human immunodeficiency virus-positive intravenous drug user treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Dermatol*. 2007;158:145–9.
102. Chan-Tack KM, Chengappa KS, Wolf JS, Kao GF, Reisler RB. Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as sinusitis with inflammatory pseudotumor in an HIV-infected patient: A case report and review of literature. *AIDS patient care and STDS*. 2006;20:823–8.
103. Kyrollos M, Kravcik S, Liu T. Pulmonary hyalinizing granuloma in HIV/AIDS. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2007;18:305–7.
104. Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1275–9.
105. Lipman MCI, Carding SK. Successful drug treatment of immune reconstitution disease with leukotriene receptor antagonist, montelukast: A clue to pathogenesis?. *AIDS*. 2007;21:383–4.
106. Breen RA, Swaden L, Ballinger J, Lipman MC. Tuberculosis and HIV co-infection: A practical therapeutic approach. *Drugs*. 2006;66:2299–308.
107. Hammer SH, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, Shooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS society-USA panel. *JAMA*. 2006;296:827–43.
108. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antiretroviral de gran actividad: recomendaciones del grupo de estudio del SIDA (GENSIDA)/plan nacional sobre el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:356–79.
109. Reyes Corcho A. Tuberculosis y SIDA en Cuba: aspectos clínicos más relevantes [tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK); 2007.
110. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: A decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:229–34.
111. Miller V, editor. HIV-TB co-infection: Meeting the challenge. Report of the forum for collaborative HIV research and TB/HIV working group of the stop TB partnership. Symposium and roundtable discussions on HIV/TB. The George Washington University; 2007.
112. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:148–52.
113. Vidal JE, Fink MC, Cedeno-Laurent F, Delbue S, Ferrante P, Dauar RF, et al. BK virus associated meningoencephalitis in an AIDS patient treated with HAART. *AIDS Research and Therapy*. 2007;4:13.
114. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravna P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Pathogenesis, clinical manifestation and management. *Drugs*. 2008;68:191–208.
115. Riddell J, Kaul DR, Karakousis PC, Gallant JE, Mitty J, Kazanjian PH. *Mycobacterium avium* complex immune reconstitution inflammatory syndrome: Long term outcomes. *J Transl Med*. 2007;5:50.
116. Rapose A, Sarvat B, Sarria JC. Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as pericarditis and pericardial effusion. *Cardiology*. 2007;110:142–4.
117. Lee CH, Lui CC, Liu JW. Immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS. 2007; 21:234–9.
118. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: A prospective study. *AIDS*. 2008;22:601–10.
119. Wu SW, Chen CJ, Lin TY, Wang NC. Acute peritonitis as presentations of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected man. *Am J Med Sci*. 2008;355:387–9.
120. Lazarous DG, O'donnell AE. Pulmonary infections in the HIV-infected patient in the era of highly active antiretroviral therapy: An update. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:228–32.
121. Bonnet MM, Pinoges LL, Varaine FF, Oberhauser BB, O' Brien DD, Kebede YY, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS*. 2006;20:1275–9.
122. Huruy K, Mulu A, Mengistu G, Shewa-Amare A, Akalu A, Kassu A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/AIDS patients during highly active antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:205–9.
123. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R. Immune reconstitution and «unmasking» of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:680–5.
124. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008;22:1897–908.