

Aspectos clínicos y terapéuticos del paciente VIH con inmunodepresión severa en régimen hospitalario

V Escuela de Verano de Residentes

19 Junio 2013

Lucía Ramos Merino, Alejandra Morales Cartagena

Miquel Aranda

Caso clínico

- Varón 48 años que consulta por **fiebre y expectoración purulenta**.
- Antecedentes:
 - Situación social
 - Antecedentes: Sme depresivo (ISRS)
 - Tóxicos: Fumador (60 paq/año), Alcohol (hasta hace 6 meses > 100g/día). Niega otros tóxicos.
 - Niega relaciones sexuales de riesgo.
- Enfermedad actual:
 - 6 meses: astenia intensa y pérdida de peso, sudoración vespertina sin sensación distérmica.
 - 15 días antes de acudir a Urg: **Tos con expectoración purulenta y maloliente**

Exploración física

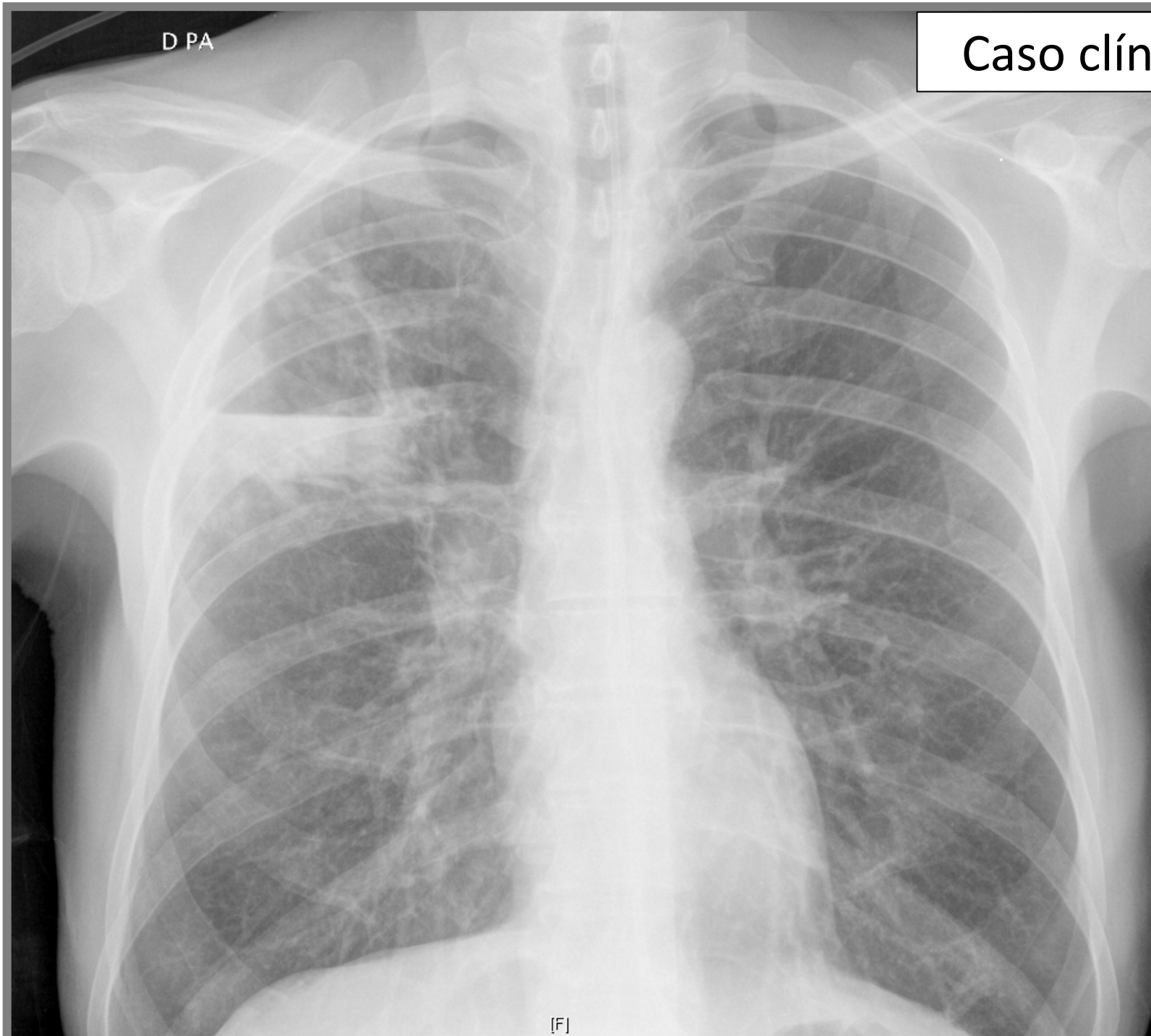
- TA 99/54 mmhg, FC: 56 lpm, T^a 38.3 °C, 24rpm con O₂ a 2lpm.
- Caquexia (IMC 14, 32).
- Cabeza y Cuello
- ACP: ausencia de
derecho.
- Resto sin hallazg



Caso clínico

HEMATIMETRIA

Leucocitos	7.47	$\times 10^9/L$	[4.0 - 11.0]
Eritrocitos	3.81	mill/mm³	[4.5 - 5.5]
Hemoglobina	11.6	g/dL	[13.0 - 18.0]
Hematocrito	32.1	%	[41.0 - 50.0]
V.C.M.	84.3	μm^3	[80.0 - 99.0]
H.C.M.	30.4	pg	[26.0 - 32.0]
C.H.C.M.	36.1	g/dL	[31.0 - 36.0]
Plaquetas	138.0	$\times 10^9/L$	[130.0 - 450.0]
MPV	9.3	fL	[0.0 - 0.0]
Linfocitos %	9.5	%	[19.0 - 45.0]
Monocitos %	5.3	%	[3.4 - 12.0]
Neutrófilos %	82.1	%	[40.0 - 74.0]
Eosinófilos %	0.5	%	[0.0 - 7.0]
Basófilos %	0.2	%	[0.0 - 1.5]
LUC / LYC	2.3	%	[0.0 - 5.0]
Linfocitos	0.71	$\times 10^9/L$	[1.0 - 4.0]
Monocitos	0.4	$\times 10^9/L$	[0.2 - 1.0]
Neutrófilos	6.14	$\times 10^9/L$	[2.5 - 7.5]
Eosinófilos	0.04	$\times 10^9/L$	[0.0 - 0.4]
Basófilos	0.01	$\times 10^9/L$	[0.0 - 200.0]
VSG 1ª hora	111.0	mm	[1.0 - 20.0]
Reticulocitos %	1.63	%	[0.9 - 2.5]
Reticulocitos	58.6	$\times 10^9/L$	[65.0 - 110.0]



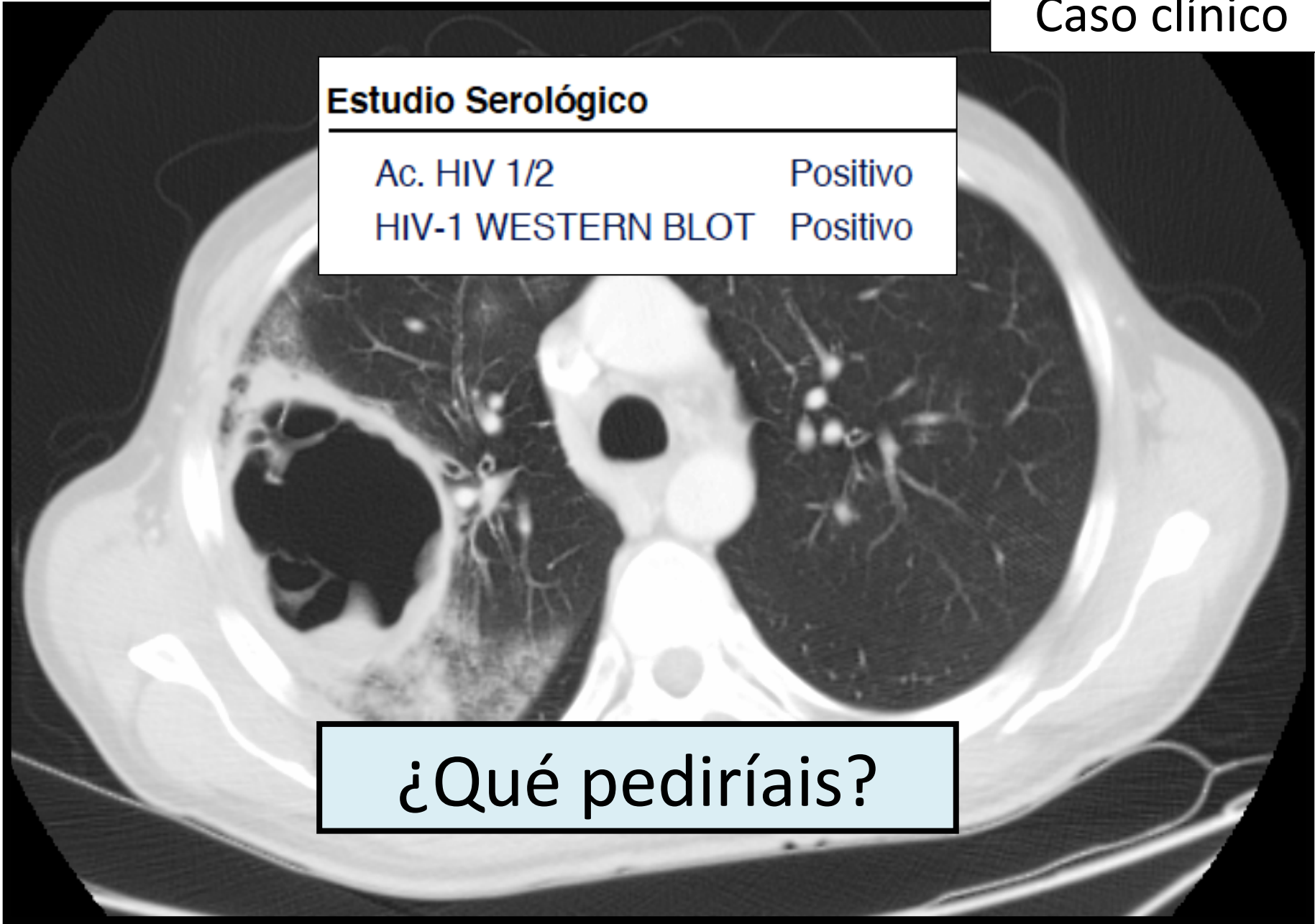
Caso clínico

Caso clínico

Estudio Serológico

Ac. HIV 1/2	Positivo
HIV-1 WESTERN BLOT	Positivo

¿Qué pediríais?



POBLACIONES LINFOCITARIAS

Linfocitos T (CD3+)

84.0

%

Tinción Zhiel Nielsen esputo inducido:

Se visualizan bacilos ácido alcohol resistente.

ARN del VIH-1 (PCR en tiempo real)

Mostra:

PLASMA

Interpretación:

Resultado:

5.4 log copias/ml (248070.36 copias/ml)

¿Qué más pediríais?

- TBC
 - Cultivo y test de resistencias a los fármacos de primera línea.
- VIH:
 - Recuento CD4 y (%)
 - Carga viral
 - Historia de TARV → Paciente naïve:
 - Resistencias
 - HLA B*5701
 - Test tropismo del VIH
- Valoración de coinfecciones:
 - Serologías VHB, VHC.
 - CMV, Toxoplasma, Lúes.
- Valoración multiorgánica: ausencia de alteraciones del perfil hepático, función renal, perfil hematológico.
- Mujeres en edad fértil → test de embarazo.

Tratamiento
antituberculoso

Tratamiento
antirretroviral

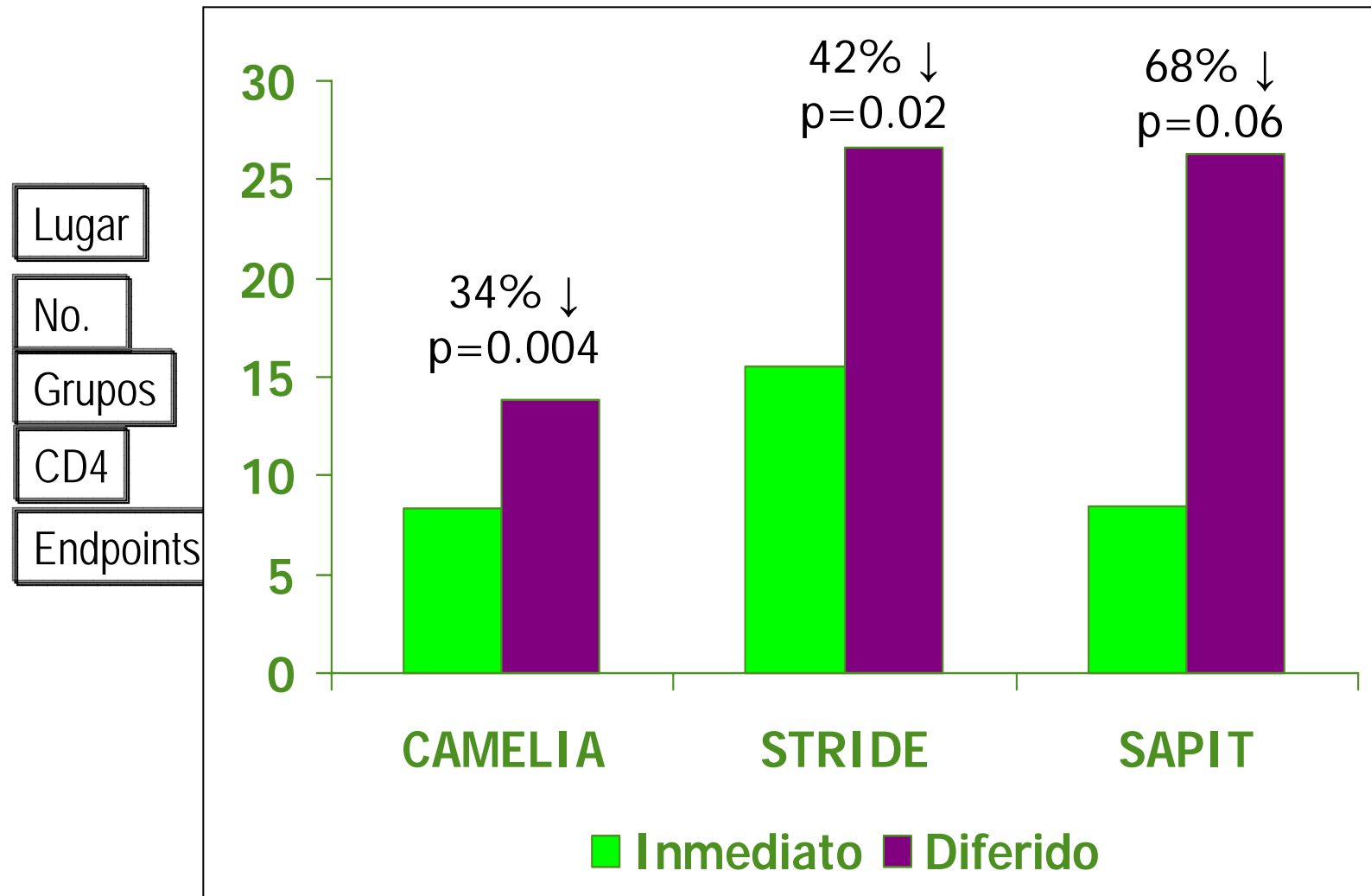
Tratamiento antituberculoso

- Inicio 4 fármacos (HRZE)
 - Análisis transversal (2008) → 1.083 muestras (120 laboratorios de toda España): tasa de resistencia primaria a isoniacida fue del 4,9%.
 - Inmigrantes, la tasa de resistencias es mayor.
- **Rifampicina** / rifabutina.
- Tratamiento diario. Mejor combinaciones co-formuladas.
- No se recomienda uso rutinario de **corticoides** pero sí en:
 - SRI
 - TBC meníngea y pericárdica
- Duración:
 - 6 meses de tto efectivo (2HRZE + 4HR)
 - Prolongar a 9 meses:
 - Cultivos positivos tras 2 meses de tto
 - Bajo recuento de CD4+ (< 100/mcL)
 - No se pueda asegurar toma adecuada.
 - Afectación SNC: prolongar a 9-12 meses

TARV

- ¿Cuándo iniciaríais el tratamiento antirretroviral?
 - $CD_4 < 50 \rightarrow$ a las 2 semanas de iniciar tto anti TB.
 - Menor riesgo de muerte o evolución a SIDA.
 - $CD_4 > 50 \rightarrow$ una vez finalizada la fase intensiva del tto antiTB
 - Reduce el riesgo de efectos adversos y síndrome de reconstitución inmune, sin comprometer la supervivencia.

Efecto del momento de inicio del TARV en CAMELIA y pacientes con CD4 < 50 en STRIDE y SAPIT



$p=0.6$
7

$p=0.3$
4

Efecto del momento de inicio del TARV en pacientes con CD4 > 50 en STRIDE y SAPIT

$p=0.02$

$p=0.009$

Efecto del momento de inicio del TARV en la incidencia de SRI en los ensayos STRIDE y SAPIT

¿Con qué fármacos ARV iniciaríais el tratamiento?

- Problemas

- **Primera elección:**

- **TDF/FTC o ABC/3TC (dosis habituales) + EFV 600mg/día**

- Alternativas:

- TDF/FTC o ABC/3TC + NVP (dosis habituales)
- TDF/FTC o ABC/3TC (dosis habituales) + RAL 800mg/12h

- Sólo situaciones especiales (si no se pueden emplear ninguno de los anteriores):

- TDF/FTC o ABC/3TC (dosis habituales) + Maraviroc

600mg/12h

– Elevado número de fármacos necesarios.

Volviendo al caso clínico...

MICOBACTERIAS		
Tinción de auramina Interpretación: Resultado:	Muestra:	SECRECIÓN BRONQUIAL Positiva a: Raros (1+) bacilos
Tinción de Ziehl Interpretación: Resultado:	Muestra:	SECRECIÓN BRONQUIAL 15 b. ácido-alcohol resistente/3 largos
Cultivo en medio líquido Interpretación: Resultado:	Muestra:	SECRECIÓN BRONQUIAL Positivo a M. avium complex

Manejo de infecciones por MAC

- Enfermedad diseminada por MAC aparece en fases muy avanzadas de la infección por el VIH (CD4+ < 50/ μ L).
- Tratamiento combinado
- Resistencia intrínseca a varios antituberculosos de primera línea → H, Z, S.
- Tratamiento

Clarithromicina + Etambutol + Rifabutina

Infecciones oportunistas en pacientes VIH en la actualidad (TARV)

- Pacientes que nunca han recibido TARV.
- Abandonos de TARV durante periodos prolongados.
- Pacientes que han iniciado TARV en las semanas previas (SRI “desenmascarador”)
- Pacientes con TARV mantenido
 - Respuesta inmunológica discordante
 - Fracaso al tratamiento

Principales infecciones oportunistas en pacientes VIH con ID severa

Infecciones causadas por parásitos

Pneumocystis jirovecii

Toxoplasma gondii

Leishmania donovani

Cryptosporidium spp

Isospora belli

Microsporidia

Giardia lamblia, *Entamoeba*

Blastocystis hominis

Infecciones por parásitos

Trypanosoma spp, *Cyclospora*

Schistosoma, *Taenia*, *Filaria*

Infecciones por micobacterias

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium avium complex

Micosis bacterianas

Mycobacterium pallidum

osis

Bacterianas por órganos

de las habituales,

spp., y *Rhodococcus equi*

Salmonella, *Shigella* spp,

Clostridium difficile

Infecciones causadas por hongos

Candida spp

Cryptococcus neoformans

Aspergillus spp

Micosis endémicas (*Histoplasma capsulatum*,
coccidiomycosis, etc.)

Infecciones causadas por virus

VHS

VVZ

CMV

- **Ojo** a la cifra de CD₄
- Si no CD₄ → Datos indirectos:
 - Candidiasis
 - Herpes zóster
 - Linfopenia
 - IO previa

¿Hay que iniciar TAR en pacientes con IOs?

Recomendaciones

- En caso de infección sintomática (episodios B o C, clasificación CDC 2003) se recomienda iniciar el TAR en todos los casos (A-I).

¿Cuándo iniciar el TARV en caso de IO?

- En pacientes con IO aguda distinta de TBC, con tratamiento específico y sin afectación de SNC → a las **2 semanas** de iniciado el tratamiento antimicrobiano.
- Infecciones de SNC → TB meníngea; Meningitis Criptocócica:

El mejor momento para empezar el TARV es en ausencia de Infección Oportunista y con CD4 mayores de 200, por lo que se debe seguir trabajando de forma prioritaria para conseguir un diagnóstico precoz.

Problemas de inicio conjunto del tratamiento de la IO y el TARV

- Posibilidad de **interacciones**

- Posibilidad www.interaccionesVIH.com

- Complej www.hiv-druginteractions.org

- **Mayor riesgo de SRI**

Valorar cada caso de forma individualizada

Síndrome de Reconstitución Inmune

- **Restauración de la respuesta inmunológica órgano-específica (inducida por el TARV)**
 - Comienzo clínico de las infecciones subclínicas preexistentes.
 - Empeoramiento de las enfermedades infecciosas durante su tratamiento específico.
 - Manifestación exuberante de enf. Autoinmunes o neoplasias.
- **Precoz y tardío**
 - Precoz (típico TB) – microorganismos viables.
 - Tardío: Respuesta directa a antígenos patógenos no viables. Cryptococcus neoformans (adenitis necrosante y meningitis con cultivos negativos), CMV (uveítis por reconstitución inmune)

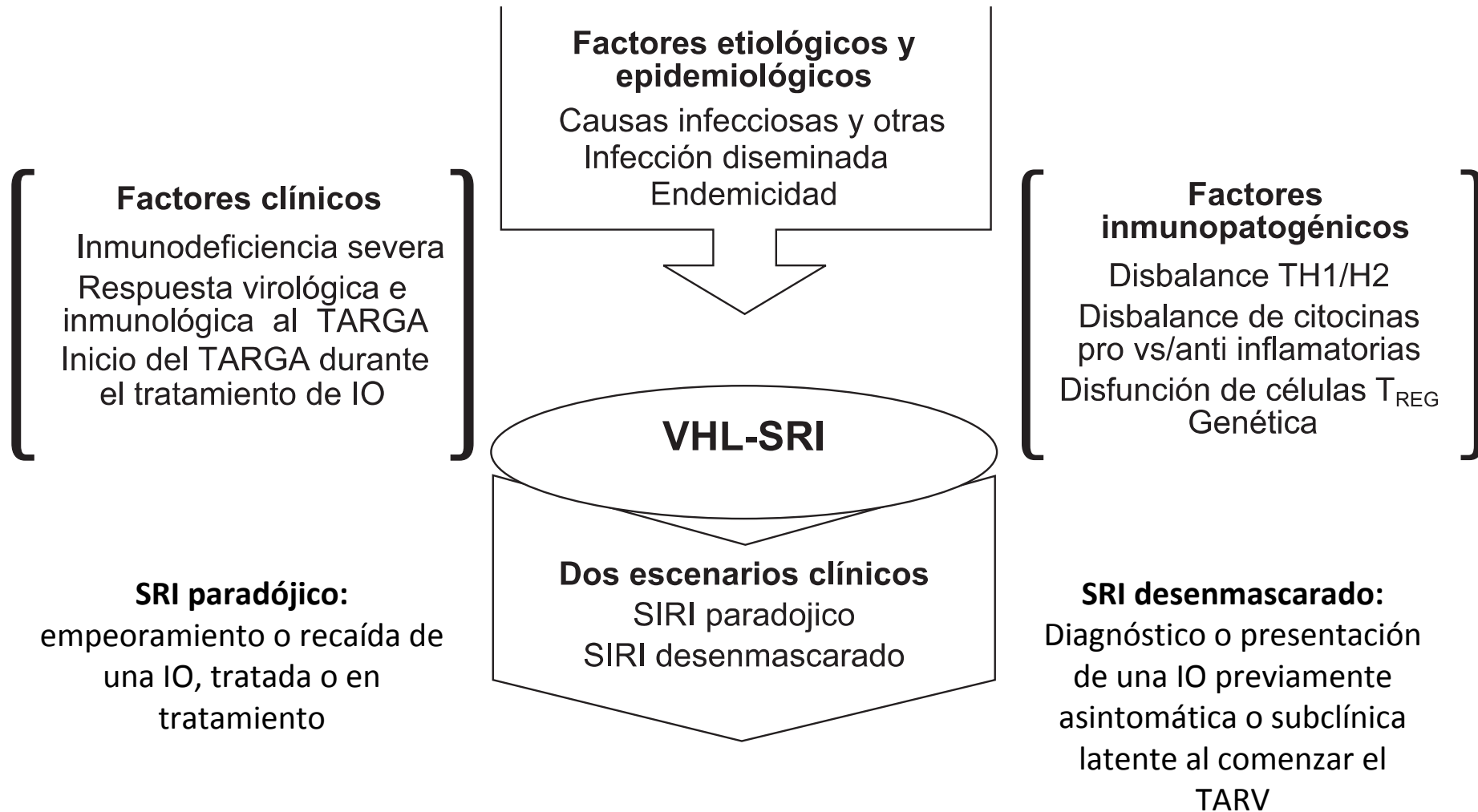
Síndrome de Reconstitución Inmune

- **Factores de riesgo**

Más frecuente en pacientes que empiezan TARV con inmunodepresión severa.

- Mayor riesgo de IO
- Estado inflamatorio residual
- Disfunción persistente de LT
- Disrupción de los mecanismos homeostáticos reguladores

Fisiopatología



Etiología

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 seudotumorales)
<i>Bartonella henselae</i>	Apendicitis
Microsporidiosis	Colecistitis
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Alopecia universal
<i>Penicillium marneffeii</i>	Reacciones alérgicas e hiperérgicas

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida.
Estado del arte. Andrés Reyes-Corcho. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):110-121

Tabla 3

Tabla 3

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

VIH positivo

Presencia del TARGA

- Disminución de las concentraciones iniciales del ARN y del VIH
- Aumento del recuento inicial de LTCD4+

Síntomas clínicos indicativos de proceso inflamatorio

Curso clínico no relacionado con:

- 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.

los

Criterios mayores*

A. Presentación atípica de las IO o de los tumores en pacientes con respuesta al TARGA

a) Enfermedad localizada (p. ej. en el ganglio linfático, el hígado y el bazo)

b) Reacción inflamatoria exagerada

- Fiebre grave con exclusión de otras causas
- Lesiones dolorosas

c) Respuesta inflamatoria atípica en los tejidos o en los órganos afectados

- Granulomas, supuración y necrosis
- Infiltrado inflamatorio celular linfocítico perivascular

d) Progresión de la disfunción de los órganos preexistentes después de una buena respuesta al microorganismo antes de iniciar el tratamiento y una nueva EI

- Desarrollo o aumento de las lesiones después del tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis*
- Neumonitis progresiva o desarrollo de lesiones después del tratamiento para TBP o para *Mycobacterium tuberculosis*
- Comienzo o empeoramiento de eventos oportunistas después de la resolución de una retinitis por CMV
- Fiebre y citopenia después del tratamiento para *Mycobacterium avium intracellulare*
- Agrandamiento de las lesiones del sarcoma de Kaposi y subsiguiente mejoría o resolución sin utilizar radioterapia, quimioterapia sistémica o tratamiento intralesional

B. Disminución del ARN plasmático del VIH (CVP) mayor de 1 logaritmo₁₀ copias/ml

Diagnóstico:

-Criterios A y B

-Criterios A y al menos 2 criterios menores.

Criterios menores

Aumento del recuento de los LTCD4+ luego del TARGA

Incremento de la respuesta inmune antígeno específica (p. ej. la hipersensibilidad retardada contra los antígenos micobacterianos)

Resolución espontánea de la enfermedad sin tratamiento antimicrobiano específico o quimioterapia antitumoral con la continuación del TARGA

Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Andrés Reyes-Corcho. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):110-121

SRI en tuberculosis

- En presencia de SRI no debe discontinuarse ni el tratamiento antituberculoso ni el TAR.
- Formas leves o moderadas: AINEs
- Formas moderadas-graves: corticosteroides (mejora los síntomas sin provocar efectos adversos añadidos)

Manejo del SRI

- Aspectos a tener en cuenta...
- **Tratamiento preventivo:**
 - Factores epidemiológicos (endemicidad)
 - Diagnosticar IO subclínicas
 - Identificar coinfecciones múltiples
 - Profilaxis secundaria de algunas infecciones con independencia del estado inmunológico en lugares de alta endemicidad.
 - Disminuir la carga de microorganismos de la IO bajo tratamiento antes de iniciar TARV
 - Retrasar el inicio de TARV en ciertas IO.

Tratamiento del SRI establecido

- TARV → **Mantener siempre que sea posible.**
 - Valorar riesgo de superposición de toxicidades.
- Tratamiento específico de la IO → **Mantener siempre que haya infección activa.**
- Fármacos que han demostrado utilidad en el tratamiento del SRI:
 - AINEs
 - **Corticoides (prednisolona)**
 - Inhibidores del TNF alfa
 - Rituximab

Criterios para el uso de corticoides en el SRI

- **Dosis: 1-2mg/kg/día durante máx 6 sem.**
- Indicaciones hasta la fecha:
 - Poliserositis tuberculosa
 - Linfadenitis por *M. tuberculosis* o *M. avium* complex refractarias al tratamiento específico
 - Insuficiencia respiratoria aguda grave por *P. jirovecii* u otras etiologías
 - Obstrucción de vías respiratorias por adenopatía o masa inflamatoria
 - Empeoramiento paradójico de tuberculomas
 - LMP por virus JC
 - Meningitis asépticas con HTIC
 - Encefalitis o encefalomiелitis agudas o subagudas asociadas al TARV
 - Algunas formas de SRI tardío (*C. neoformans* y vitritis por CMV)
 - Formas graves de SRI con independencia de la etiología
 - SRI autoinmune
 - SRI sarcoideo

Bibliografía

- Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013)
- Recomendaciones de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013)
- Documento de consenso: Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(6):356-79
- Documento de consenso: Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(7):437-64
- Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Andrés Reyes-Corcho. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):110-121