

## SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

*Immune reconstitution inflammatory syndrome***AUTOR:** Ignacio Garzón Pauwells<sup>1\*</sup>**RESUMEN**

En el año 2020, se estimó que había 37.7 millones de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo, mientras que en México se calculó que había un total de 328,791 personas infectadas para finales de ese mismo año.

Teniendo en cuenta la pandemia que representa el VIH, es importante conocer el síndrome de reconstitución inmune inflamatoria, conocido como IRIS por sus siglas en inglés. Este síndrome se presenta en pacientes infectados por el virus del VIH que también tienen una infección oportunista. Reconocerlo es de vital importancia debido al peligro que puede representar el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) en estos pacientes.

La fisiopatología de este síndrome se caracteriza por un desequilibrio en la respuesta inmunitaria, así como una alteración en la función y distribución de los linfocitos T CD4, los cuales producen citocinas con efectos antiinflamatorios y proinflamatorios. El síndrome puede desarrollarse en pacientes que inician TAR antes de presentar síntomas de alguna infección oportunista que se encontraba inactiva. Por lo general, se manifiesta de 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento. En este artículo, nos enfocaremos principalmente en las diferentes formas de presentación de este síndrome con etiología infecciosa en pacientes con infección por VIH.

**Palabras clave:** *virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), terapia antirretroviral (TAR), infecciones oportunistas, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.*

**ABSTRACT**

*In 2020, the global prevalence of the human immunodeficiency virus (HIV) reached 37.7 million people, with an estimated 328,791 people infected in Mexico by the end of the year.*

*Considering the significant impact of the HIV pandemic, it is crucial to address the syndrome known as Inflammatory Immune Reconstitution Syndrome (IRIS), which occurs in HIV-infected patients with existing opportunistic infections. Recognizing this syndrome is of utmost importance, as initiating antiretroviral therapy (ART) in these patients can pose a life-threatening risk.*

*The pathophysiology of IRIS is characterized by an immune response imbalance and an alteration in the function and distribution of CD4 T lymphocytes, which produce cytokines with both anti-inflammatory and pro-inflammatory effects. This syndrome can develop in patients who commence ART prior to experiencing symptoms of an opportunistic infection that was previously inactive. Typically, IRIS manifests 1 to 2 weeks after initiating treatment.*

**Key words:** *human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy (ART), opportunistic infection, inflammatory immune reconstitution syndrome (IRIS).*

**Autor de correspondencia:** Ignacio Garzón Pauwells

**Correo electrónico:** ignacio.garzon44@anahuac.mx

**1** Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, han ocurrido diversas pandemias que han evolucionado con el paso de los años. Una de las más significativas es la pandemia del VIH, cuyo primer caso se notificó en 1981 como una forma de neumonía atípica entre jóvenes en el estado de California, Estados Unidos. Actualmente, esta pandemia tiene una distribución mundial y el número de personas infectadas continúa aumentando, sin hacer distinciones por edad.

La enfermedad del VIH conlleva varios efectos adversos, algunos de los cuales pueden estar asociados con el inicio de los fármacos antirretrovirales, que son la base del tratamiento. Uno de estos posibles efectos adversos es el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune (IRIS), que puede manifestarse después de iniciar la terapia antirretroviral cuando existe una infección oportunista no detectada o en estado latente. Este síndrome puede tener tales efectos graves en los pacientes que incluso pueden poner en riesgo sus vidas.

Según Reyes-Corcho, Andrés, el síndrome de reconstitución inmunológica es una consecuencia clínica adversa de la restauración de la respuesta inmunológica específica de antígenos, que es inducida por el inicio de TAR de alta carga. Esto se traduce en el desarrollo clínico de infecciones subclínicas preexistentes o el empeoramiento de enfermedades infecciosas durante el tratamiento específico (1).

Los primeros indicios de esta enfermedad se observaron a mediados de la década de 1990, cuando los médicos notaron que los pacientes experimentaban un deterioro después de iniciar la terapia, a pesar de que los niveles de ARN del VIH-1 disminuían y los niveles de linfocitos T CD4 aumentaban (2).

Hidró, Alicia menciona que este síndrome puede ser desencadenado por una amplia variedad de microorganismos patógenos, siendo los procesos fúngicos, bacterianos y virales los más destacados en su mayoría (3). Por otro lado, en su publicación "Immune Reconstitution Syndrome associated with opportunistic mycoses" en 2007, Singh, Nina caracteriza el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune como una colección de inflamación localizada y/o generalizada de diferentes grados de severidad según la infección micótica subyacente (4).

Por su parte, Torres-Blanco, Beatriz sugiere la definición de la Organización Mundial de la Salud, la cual establece que este síndrome se refiere a un grupo de signos y síntomas que resultan de la capacidad del sistema inmunológico de presentar una respuesta a antígenos y organismos infecciosos asociados con la recuperación inmunológica (5). Con estas definiciones podemos tener una mejor idea de la importancia que deriva dicho síndrome, siendo sumamente relevante el tener conocimiento de la existencia de este para poder detectarlo y atacarlo de manera oportuna cuando se presente.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según los estudios publicados por Shelburne et al., que es una de las series de estudios más grandes realizadas sobre este síndrome en 2005, se encontró que el 37.1% de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad y estaban infectados con *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* o *Cryptococcus neoformans*, fueron diagnosticados con este síndrome (6).

Por otro lado, Hidró, Alicia reporta una incidencia cercana al 30%, pero investigaciones más recientes indican que esta varía entre el 7% y el 16%, con una tasa de mortalidad del 4.5% (3). Estos nuevos números demuestran una disminución en la incidencia y mortalidad de este síndrome.

De acuerdo con Wolfe, Cameron, quien realizó un análisis sistemático y un metaanálisis de 13,000 pacientes con infección por VIH, se encontró que el 13% de los pacientes desarrollaron este síndrome. Además, se descubrió que las enfermedades más comunes asociadas incluían tuberculosis, infección por virus herpes, meningitis por criptococo y retinitis por citomegalovirus (7).

## FISIOPATOLOGÍA

La probabilidad y la gravedad de IRIS están relacionadas con dos factores: el grado de inmunosupresión de las células T CD4 antes de iniciar TAR y el grado de supresión viral y recuperación inmunológica después de comenzar la terapia (7).

La fisiopatología de este síndrome ocurre en dos fases distintas. La primera fase está regulada por un aumento en el número de linfocitos T CD4 circulantes, que puede durar hasta 3 meses debido a la redistribución de las células de memoria CD4 activadas y la disminución de la muerte celular por apoptosis. En la mayoría de los estudios, es durante esta fase cuando se observa el desarrollo del síndrome. Por otro lado, la segunda etapa es más lenta y puede persistir durante años, y es el resultado de la expansión de las células naive CD45RA debido a la restauración de la función tímica.

La terapia antirretroviral de alta actividad ha demostrado ser eficaz en mejorar la función de los linfocitos T CD4, pero se caracteriza por un aumento en la producción de interferón gamma e interleucina 2, lo que lleva a una producción exacerbada de citocinas proinflamatorias debido a la restauración parcial del sistema inmunológico (2).

En resumen, la fisiopatología se basa en una respuesta inflamatoria exagerada ante una infección preexistente, que se presenta de forma aguda y está temporalmente relacionada con el inicio de TAR.

## DESARROLLO

Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, IRIS está asociado con una patología oportunista subyacente. Sin embargo, es importante señalar que también puede ser desencadenado por causas no infecciosas, como se muestra en la tabla 1.

Infecciosas	No infecciosas
Mycobacterium tuberculosis	Linfomas
Penicillium mameffeii	Sarcoidosis
Histoplasma capsulatum	Artritis reumatoide
VHS	Síndrome de Guillain-Barré
CMV	Enfermedad de Castleman
Toxoplasma gondii	Preeclampsia
Cryptococcus neoformans	Lupus eritematoso sistémico
Leishmania major	Vasculitis sistémicas

Tabla 1

## INICIO DE INFECCIÓN

Los síntomas suelen aparecer varios días después de iniciar la terapia antirretroviral. En un estudio realizado por Wolfe, Cameron, se evaluó el manejo óptimo de pacientes con SIDA e infecciones oportunistas relacionadas, y se encontró que la incidencia de este síndrome fue del 7.6% en los pacientes, con una mediana de aparición de 33 días después de iniciar los fármacos antirretrovirales (7).

Por otro lado, en el estudio de Shelburne et al., se observó que la mayoría de los casos relacionados con este síndrome presentaron una mediana de inicio de 60 días después de comenzar la terapia farmacológica. Sin embargo, también se encontró que el desarrollo de este síndrome puede ocurrir hasta 2 años después de iniciar la TAR (2).

Singh, Nina menciona que iniciar la terapia antirretroviral dentro de los 30 a 60 días posteriores al tratamiento antifúngico se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta patología (4).

En general, basándonos en los diferentes estudios realizados, se puede deducir que los síntomas en los pacientes pueden aparecer entre 4 y 8 semanas después de iniciar la terapia, aunque es importante tener en cuenta que también puede desarrollarse hasta 2 años después de comenzar los fármacos. Es fundamental tener un conocimiento de este síndrome para mantener un alto índice de sospecha y brindar un manejo adecuado.

## CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

En el año 2004 French et. al publicaron un artículo en donde definieron los criterios mayores y menores para definir un caso de dicho síndrome. Estos se muestran a continuación en la tabla 2 (8):

### Criterios mayores

Presentación atípica de una infección oportunista o un tumor en pacientes que responden a la terapia antirretroviral con las siguientes manifestaciones:

- Enfermedad localizada
- Reacción inflamatoria exagerada
- Respuesta inflamatoria atípica en el tejido afectado
- Progresión de la disfunción orgánica o aumento de las lesiones preexistentes después de una mejoría clínica con el tratamiento antifúngico específico antes de haber iniciado la terapia antirretroviral.
- Disminución del número de copias del RNA en plasma

### Criterios menores

- Incremento en el número de linfocitos T CD4+ después de la implementación de la terapia antirretroviral
- Incremento en la respuesta inmune específica a un hongo de importancia clínica
- Resolución espontánea de la enfermedad con continuación de la terapia antirretroviral

Tabla 2

Robertson et. al, en el 2007, dieron a conocer nuevos criterios requeridos para cumplir con la definición de síndrome de reconstitución inflamatoria inmune; en los cuales se encuentran (9):

- Empeoramiento de los síntomas inflamatorios
- Relación temporal entre el inicio de la terapia antirretroviral y la aparición de los signos/síntomas
- Síntomas no explicados por una nueva infección o enfermedad adquirida o por el curso normal de una enfermedad o infección previamente adquirida
- Disminución del número de copias del RNA en el plasma.

## FACTORES DE RIESGO

Hidrón, Alicia definió factores de riesgo y factores predictores para el desarrollo de este síndrome, estos se muestran a continuación en la tabla 3 (3).

Grado de inmunosupresión
Células CD4+ bajas al inicio de la terapia antirretroviral
CD4 <50 células/ul al inicio de la terapia antirretroviral
Nadir CD4 <100 células/mm <sup>3</sup>
Pobre control virológico
Carga viral alta al inicio de la terapia antirretroviral
Grado de respuesta inmunológica y virológica a la terapia antirretroviral
Diagnóstico previo de infección por hongos (con excepción de Pneumocystis)
Uso de inhibidores de proteasas

Tabla 3

Los factores de riesgo nos ayudan a identificar a los pacientes que pueden llegar a desarrollar el síndrome y evitar la evolución en el paciente que pueda tener un desarrollo fatal.

### **DIAGNÓSTICO**

Aunque previamente se mencionan una serie de criterios establecidos por French et al. en 2004, Wolfe sugiere que no hay un consenso general para el diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, generalmente se acepta que se basa en el empeoramiento de una infección preexistente o desconocida en el contexto de la mejora de la función inmunológica (7).

En los últimos años, ha surgido un gran interés en el uso de marcadores de inflamación como predictores de riesgo para este síndrome, como la medición de IL-6, IFN- $\gamma$  y proteína C reactiva. Sin embargo, debido a la heterogeneidad etiológica de este síndrome, hay limitaciones para aplicar estas determinaciones en la práctica clínica diaria (2).

Por otro lado, Hidrón, Alicia sugiere la existencia de una fórmula para predecir el riesgo de desarrollar este síndrome y clasificarlo en bajo, medio o alto riesgo, que se basa en la medición de 7 marcadores: IL-4, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CCL2, TNF- $\alpha$  y VEGF (3).

### **CUADRO CLÍNICO**

El cuadro clínico será variado debido a la heterogeneidad que comprende, como ya fue revisado previamente, existen distintas etiologías que pueden dar distintos signos y síntomas dependiendo del sistema que se encuentre afectado

### **INFECCIONES OPORTUNISTAS**

#### **Criptococosis**

Una de las infecciones frecuentemente asociadas a este síndrome es la criptococosis, con una incidencia que varía del 8% al 17% y que puede llegar hasta el 19.5%. Los síntomas en estos casos suelen aparecer entre los 3 y 330

días después de iniciar la terapia, siendo el 61% de los pacientes los que presentan síntomas en los primeros 30 días. La presentación clínica típica incluye linfadenitis (56%) y meningitis (40%), siendo la cefalea el síntoma más común, presente en un 62% a 100% de los casos. En la exploración física, es común encontrar papiledema y alteración del estado de alerta. En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), se observa un aumento en la concentración de linfocitos, glucosa y presión de apertura. Los estudios de imagen, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, pueden revelar anomalías. En cuanto al tratamiento, generalmente es posible continuar con la terapia antirretroviral bajo una estrecha monitorización del paciente (3).

#### **Tuberculosis**

En este padecimiento en particular, este síndrome puede presentarse al iniciar la terapia antirretroviral y/o la terapia antifúngica. En pacientes con afección pulmonar, se puede observar un empeoramiento transitorio en los estudios de imagen, que puede incluir nuevas opacidades en el parénquima pulmonar y el progresivo aumento de adenopatías intratorácicas (7).

Por otro lado, los fármacos antifúngicos también pueden desencadenar IRIS debido a mecanismos fisiopatológicos similares a los de la terapia antirretroviral. Un informe de caso publicado por Pavaman-Sindgika et al. en 2021, describió el desarrollo paradójico de este síndrome en una paciente con infección por neurotuberculosis. Esto ocurrió debido a que en las infecciones extrapulmonares existe una mayor carga de micobacterias y una mayor producción de componentes proinflamatorios (10).

#### **Herpes Zóster**

Se encontró en un estudio que la incidencia de infección por virus herpes zóster es de 2 a 9 veces mayor en aquellos pacientes que tienen infección por VIH y reciben TAR que aquellos que no reciben tratamiento. La mayoría de los casos está localizado a un dermatoma y se

tiene una buena respuesta a tratamiento con la administración de aciclovir (7).

### **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

La piedra angular en el tratamiento óptimo de dicho síndrome es el reconocimiento del personal de salud sobre la existencia de este (4). Sabiendo esto, es importante tener la sospecha para actuar rápidamente y lograr reducir la morbi-mortalidad de los pacientes.

### **CONCLUSIÓN**

El síndrome de reconstitución inflamatoria inmune (IRIS, por sus siglas en inglés) representa un problema de salud importante para los pacientes recién diagnosticados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana debido a la alta mortalidad que puede llegar a presentar.

Es crucial tener conocimiento de los microorganismos que suelen estar asociados con la aparición de infecciones relacionadas con este síndrome, así como conocer las mejores estrategias de manejo para combatir esas enfermedades. Es fundamental realizar una vigilancia y un control estrecho del paciente, con el fin de prevenir o anticipar la aparición del síndrome y evitar un desenlace fatal.

---

## REFERENCIAS

1. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Vol. 28, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010. p. 110–21.
2. Shelburne SA, 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.
3. Hidrón A, González Á. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. Infectio. 2012 Dec;16:51–8.
4. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. 2007; Available from: <http://infection.thelancet.com>
5. Torres Blanco B, Sal Redondo C, Santos Santamarta R, Río Álvarez MI, García Ramos V, Varela Patiño M. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica. Medicina General y de Familia. 2022;11(3):124–6.
6. Shelburne SA, Darcourt J, White AC, 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 Downloaded from [Internet]. Vol. 40, Clinical Infectious Diseases. 2005. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
7. Immune reconstitution inflammatory syndrome [Internet]. 2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome/print?search=immunereconstitutioninflammatorysyndrome&source=search\\_resu...1/28OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com](https://www.uptodate.com/contents/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome/print?search=immunereconstitutioninflammatorysyndrome&source=search_resu...1/28OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com)
8. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. Vol. 18, AIDS. 2004. p. 1615–27.
9. 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.
10. Sindgikar SP, Narayanaswamy B, Alexander LM, Kanavu R. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in neurotuberculosis. BMJ Case Rep. 2021 Aug 10;14(8).